JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER
CHEMIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

O. WALLACH, TH. ZINCKE,
R. WILLSTÄTTER UND H. WIELAND.

PURDUE
UNIVERSITY
LIBRARY

BAND 457.

MIT 17 FIGUREN IM TEXT UND AUF EINER TAFEL.

1 9 2 7

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN
Printed in Germany

Digitized by Google

Alle Rechte, insbesondere das
der Übersetzung, vorbehalten.

Copyright by Verlag Chemie,
G. m. b. H., Berlin 1927.

PURDUE
UNIVERSITY
LIBRARY

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

Digitized by Google

Inhalt des 457. Bandes.

Seite

Heinrich Wieland und Wilhelm Franke, Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. XII. Die Aktivierung des Hydroperoxyds durch Eisen. Mit 10 Figuren im Text . . . 1

Hans Reihlen und Adolf v. Friedolsheim, Über komplexe Stickoxydverbindungen und das sogenannte einwertige Eisen 71

H. Fischer und Paul Heisel, Synthese des Iso-uroporphyrins und der carboxylierten Hämatinsäure. Mit 4 Figuren auf Tafel I 83

Heinrich Biltz und Hans Bülow, 7,9-Dimethyl-isoharnsäure 103

Heinrich Biltz und Hans Krzikalla, 3,9-Dimethyl-Δ-5,7-isoharnsäure, ihre Chlorierungsprodukte und ihr Abbau. (Teilweise von Herrn Karl Slotta bearbeitet). Mit 1 Figur im Text 131

Heinrich Biltz und Dorothea Heidrich, Carbaminylderivate von Hydantoinen und ihre Umlagerung 190

H. Fischer und A. Treibs, Über Ätioxantho- und Mesoxanthoporphinogen. Mit 2 Figuren im Text 209

Heinrich Wieland und José Cerezo, Über die vermeintliche Isomerie des 9-Methyl-fluorenols 249

Richard Anschütz und Theodor Cürten, Über das Gesetz der unmittelbaren Bildung der freien Chloride bei der Einwirkung von PCl_5 auf zum Phenolhydroxylo-substituierte Phenol-o-sulfosäuren 256

Emil Fromm, Paul Fantl und Ephraim Leibsohn, Diphenyl-thiophene 267

Alfred Bertho und Hans Nüssel, Über 4-Oxy-pyrazole und deren Tautomerie 278

K. Hess, Berichtigung zu der Mitteilung von K. Hess und G. Schultze: „Weitere Mitteilungen über das kryoskopische Verhalten von Celluloseacetaten“ 307

Berichtigungen 308

74309

Digitized by Google

Alphabetisches Autorenregister.

Anschütz, R. und T. Cürten 256.
Bertho, A. und H. Nüssel 278.
Biltz, H. und H. Bülow 103.
Biltz, H. und D. Heidrich 190.
Biltz, H. und H. Krzikalla 131.
Bülow, H. siehe H. Biltz.
Cerezo, J. siehe H. Wieland.
Cürten, T. siehe R. Anschütz.
Fantl, P. siehe E. Fromm.
Fischer, H. und P. Heisel 83.
Fischer, H. und A. Treibs 209.
Franke, W. siehe H. Wieland.
Friedolsheim, A. v. siehe H. Reihlen.
Fromm, E., P. Fantl und E. Leibsohn 267.
Heidrich, D. siehe H. Biltz.
Heisel, P. siehe H. Fischer.
Hess, K. 307.
Krzikalla, H. siehe H. Biltz.
Leibsohn, E. siehe E. Fromm.
Nüssel, H. siehe A. Bertho.
Reihlen, H. und A. v. Friedolsheim 71.
Treibs, A. siehe H. Fischer.
Wieland, H. und J. Cerezo 249.
Wieland, H. und W. Franke 1.

Digitized by Google

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

457. Band

Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. XII.[1] Die Aktivierung des Hydroperoxyds durch Eisen;

von *Heinrich Wieland* und *Wilhelm Franke.*

Mit 10 Figuren im Text.

[Aus dem chemischen Laboratorium der Bayrischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 18. Mai 1927.)

Inhaltsübersicht.

	Seite
Die allgemeinen Grundlagen der Reaktion	2
Die Reaktion der Ameisensäure	7
Die Reaktion der Oxysäuren	10
Die Reaktion der Ketosäuren	37
Die Reaktion der Aminosäuren	45
p-Phenylendiamin und mehrwertige Phenole	50
Aromatische Oxysäuren	57
Die Wirkung des Eisens bei der Oxydation von Jodid und Jodwasserstoff durch Hydroperoxyd	60
Abschließendes	68

Die Zahl der Untersuchungen, die sich mit dem Einfluß von Eisensalzen auf den Verlauf der durch Hydroperoxyd bewirkten Oxydationen befaßt, ist nicht gering. Trotzdem kann man mit Hilfe des vorliegenden Materials kein klares Bild von dem Gegenstand gewinnen, der unser Interesse im Rahmen des Oxydationsproblems in Anspruch nimmt. Es fehlt am systematischen Studium der bisher meist nur für präparative Zwecke herangezogenen Re-

[1] XI. Mittlg. B. 59, 1180 (1926).

Digitized by Google

aktionen, man vermag vielfach nicht zu erkennen, ob und in welchem Umfange eine katalytische Beteiligung des Eisens vorliegt. Vor allem vermißt man eine Erklärung für die zumeist festgestellte Überlegenheit des zweiwertigen Eisens gegenüber dem dreiwertigen, das doch im System Eisen–Hydroperoxyd den mit großer Geschwindigkeit erreichten Sättigungszustand ausdrückt.

Nicht allein von rein chemischen Gesichtspunkten aus halten wir die Behandlung des Themas für wünschenswert. Da wir das Hydroperoxyd als intermediäres Produkt der biologischen Oxydationsvorgänge betrachten, versuchen wir gleichzeitig eine Vorstellung darüber zu gewinnen, in welchem Maße dieses Zwischenprodukt von dem in wohl jeder Zellflüssigkeit enthaltenen Eisen katalytisch zu oxydativer Wirkung im Sinne einer Peroxydase herangezogen werden könnte. Diese Absicht hat uns bestimmt, den Vorgang der Hydroperoxydaktivierung an Stoffen zu prüfen, die dem Stoffwechsel der Zelle nahestehen. Es sind dies die Klassen der *Oxysäuren,* der *Ketosäuren,* der *Aminosäuren* und der *mehrwertigen Phenole.* Wir geben in dieser Gruppierung die erhaltenen Ergebnisse wieder.

Die allgemeinen Grundlagen der Reaktion.

Vorher aber sollen die chemischen Verhältnisse, die den bearbeiteten Prozessen zugrunde liegen, behandelt werden. Es ist wahrscheinlich, daß die Aktivierung des Hydroperoxyds durch Eisensalze auf der Zwischenbildung eines höheren Oxyds oder Peroxyds des Eisens beruht, das an eine geeignete, der Oxydation zugängliche Substanz den über die Ferristufe hinausgehenden Sauerstoff mehr oder weniger rasch abzugeben vermag. Es besteht indessen hier ein scharfer Unterschied zwischen dem zwei- und dreiwertigen Eisen. Die peroxydatische Leistung des dreiwertigen Eisens — sei es als einfaches oder komplexes Ion — ist an sich im allgemeinen gering. Man führt sie neuerdings, gestützt auf optisch-absorptiometrische Befunde, zurück auf die Zwischenbildung einer Eisensäure, die durch die vertiefte Färbung einer Fe'''-Hydroperoxydlösung an-

Digitized by Google

gedeutet zu sein scheint.[1]) Unter den Bedingungen der hier mitzuteilenden Beobachtungen tritt die aktivierende Wirkung des dreiwertigen Eisens in den Hintergrund gegenüber der der zweiwertigen Stufe des Metalls. Diesen Unterschied hebt bereits Fenton, der erfolgreichste Bearbeiter der präparativen Nutzanwendung der Reaktion, für sein Untersuchungsgebiet mit aller Schärfe hervor.

Fe^{II} wird durch Hydroperoxyd an sich unter allen Umständen mit außerordentlich großer Geschwindigkeit in Fe^{III} übergeführt. Erfolgt diese Umwandlung bei einem Überschuß von Hydroperoxyd in Gegenwart eines oxydierbaren Stoffs, der von H_2O_2 allein nicht oxydiert wird, so kann von dem Eisen mehr Hydroperoxyd in die Reaktion hineingezogen werden, als der Gleichung

$$2Fe^{\cdot\cdot} + 2H^{\cdot} + H_2O_2 \longrightarrow 2Fe^{\cdot\cdot\cdot} + 2H_2O$$

entspricht; der Überschuß wird von der sekundären Oxydation verbraucht. Man sieht die Ursache dieser Erscheinung, die zuerst von Schönbein an Phenolen und anderen zu Farbstoffen oxydierbaren Substanzen gemacht worden ist, wohl mit Recht in der von Manchot[2]) auf Grund messender Versuche gegebenen Deutung. Nach ihr soll Fe^{II} mit Hydroperoxyd in ein höherwertiges, besonders aktives Peroxyd der Stufe Fe^{IV} oder Fe^{V} übergehen, das nun seinen Überschuß an Sauerstoff unter Absinken auf Fe^{III} an fremde Substrate abgeben kann. Man erkennt ohne weiteres, daß sich die oxydative Leistung des zweiwertigen Eisens auf die Abgabe von *einem* Äquivalent, bei Annahme von Fe^{V} als Primärprodukt auf deren zwei, beschränken muß. Ist der skizzierte Vorgang beendet, also dreiwertiges Eisen entstanden, so ist auch der Unterschied zwischen Fe^{II} und Fe^{III} verschwunden. Von einer *katalytischen* H_2O_2-Aktivierung des zweiwertigen Eisens kann keine Rede sein; seine katalytische Leistung wird zu der wenig hervortretenden des dreiwertigen Metalls.

Die Voraussetzungen für eine katalytische Aktivierung

[1]) Bohnson u. Robertson [Am. 45, 2493 (1923)] erklären so die Katalasewirkung von $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$.

[2]) B. 34, 2479 (1901).

Digitized by Google

des Hydroperoxyds durch Eisen sind demnach nur dann gegeben, wenn in der Reaktionslösung erneut Fe^{II} gebildet werden kann, d. h. wenn das gebildete Fe^{III} entweder das Substrat oder ein bei der Primärreaktion von Fe^{II} gebildetes Oxydationsprodukt zu oxydieren imstande ist. Wir belegen diesen Sachverhalt durch mehrere Beispiele, von denen wir die folgenden herausgreifen wollen.

Weinsäure wird nach Fenton durch Hydroperoxyd bei Gegenwart von Fe^{III} kaum merklich angegriffen; sie unterliegt der charakteristischen langsamen Katalyse, wie sie dreiwertiges Eisen vermittelt. Unter gleichen Bedingungen beschleunigt Fe^{II} die Reaktion außerordentlich stark. Die Passivität von Fe^{III} ist verständlich, denn Ferrisalze wirken auf Weinsäure nicht in meßbarer Weise ein; es kann daher kein Fe^{II} in der Reaktionslösung zurückgebildet werden. Dessen starke katalytische Wirkung kommt dadurch zustande, daß das Produkt der primären H_2O_2-Aktivierung, die *Dioxymaleinsäure* HOOC—COH : COH . COOH, Fe^{III} zu Fe^{II} reduziert, indem sie selbst, wie Fenton festgestellt hat, zu CO_2 und dem Halbaldehyd der Mesoxalsäure oxydiert wird. Das Auftreten dieser Nebenprodukte ist daher zwangsläufig mit der präparativen Gewinnung der Dioxymaleinsäure verbunden. Dies hat sich bei unseren quantitativen Versuchen mit aller Schärfe feststellen lassen. Demnach kann man die katalytische Wirkung des Eisens bei der Fentonschen Reaktion in folgenden Gleichungen zum Ausdruck bringen:

$$\text{I}\quad \text{HOOC.CHOH.CHOH.COOH} + 2\,Fe^{II} + 2\,H_2O_2 \longrightarrow \text{HOOC.C(OH) : C(OH).COOH} + 2\,Fe^{III} + 3\,H_2O.$$

$$\text{II}\quad \text{HOOC.C(OH) : C(OH).COOH} + 2\,Fe^{III} \longrightarrow \text{HOOC.CO.CHO} + CO_2 + 2\,Fe^{II} + H_2O.$$

Indes sieht man sofort, daß die katalytische Oxydation der Weinsäure auf diesem Weg zwar zu Dioxo-propionsäure und CO_2, nicht aber zu Dioxy-maleinsäure führt, da dieses Produkt aus Reaktion I ja wieder verbraucht wird, um

Digitized by Google

Fe^{II} zu regenerieren. Das experimentelle Ergebnis der Fentonschen Reaktion ist nur möglich, wenn weniger Dioxy-maleinsäure gemäß II verbraucht wird, als gemäß I entsteht, d. h. wenn das H_2O_2-aktivierende Vermögen des zweiwertigen Eisens mehr beträgt als *ein* Äquivalent. Das von Manchot angenommene Pentoxyd würde jedoch ausreichen.

Allein die aktivierende Lösung von Fe^{II} geht noch bedeutend weiter. Wir haben schon vor der Untersuchung der Weinsäure an zahlreichen Substanzen die Geschwindigkeit der Oxydation durch Hydroperoxyd bei Gegenwart von Fe^{II} messend verfolgt, indem wir die zeitliche Abnahme von H_2O_2 und Substrat analytisch feststellten. Dabei ergab sich, daß jeweils in den ersten 5—10 Sekunden der Umsetzung ein ausgesprochenes Maximum der Wirkung, eine Art von Oxydationsstoß in Erscheinung tritt, dessen Ursache in einem verzögerten Übergang von Fe^{II} zu Fe^{III} zu suchen ist. In Beziehung zu dem vorhandenen Eisen gebracht, kann die oxydative Leistung, abhängig von der Natur des Substrats, 20—50 Äquivalente betragen gegenüber nur *einem* nach der in Gleichung I formulierten Annahme. Dieser Primäreffekt ist nur von kurzer Dauer. Nach seinem Abklingen gewährt die Kinetik des Umsatzes das gleiche Bild wie in einer Reaktionslösung, die von Anfang an dreiwertiges Eisen enthalten hat, wenigstens in den Fällen der langsamen Fe^{III}-Katalyse.

Die wichtige Erscheinung des peroxydatischen Stoßes erlaubt erst einen Einblick in das Wesen der Fe^{II}-H_2O_2-Katalyse zu gewinnen. Wir finden unter den Bedingungen unserer Versuche durch seine Wirkung bereits einen großen Teil — bis zu 50 Proc. — des vorhandenen Hydroperoxyds oxydativ umgesetzt. Es wird verständlich, was Fenton empirisch gefunden hat, daß in der präparativen Anwendung der Reaktion bis zu deren Abschluß eine hohe Substratkonzentration zur Verfügung sein muß, um im Sinne des Massenwirkungsgesetzes die primäre Oxydationswirkung aufzufangen.

Während wir so im Falle der Weinsäure die Erschei-

Digitized by Google

nung einer echten Eisenkatalyse vor uns haben, bedingt durch die hohe Aktivierungsleistung des zweiwertigen Eisens, das durch Wechselwirkung zwischen Oxydationsprodukt und Fe^{III} immer wieder zurückgebildet wird, verläuft der Vorgang bei der *Ameisensäure* anders, nicht unter dem Bild einer wahren Katalyse. Fe^{III} und H_2O_2 reagieren mit Ameisensäure äußerst träge, mit Fe^{II} tritt der primäre Effekt ein, ein kleiner Teil der Säure wird oxydiert, aber dann stellen sich dieselben Reaktionsverhältnisse ein, wie in dem Versuch mit dreiwertigem Eisen.

Ein drittes Beispiel von anderer Art als die beiden bisher behandelten liegt dann vor, wenn das Substrat von H_2O_2 allein nicht oder nur langsam, dagegen von dreiwertigem Eisen oxydiert wird. Wir haben diesen Fall am Hydrochinon und Brenzcatechin untersucht. Hier stellt sich für beide Stufen alsbald der gleiche Reaktionsverlauf ein, und wenn wir genügend kleine Eisenmengen anwenden, finden wir keinen Unterschied zwischen Fe^{II} und Fe^{III}. Auch hier liegt eine echte Katalyse vor und zwar von Anfang an klar ausgeprägt, verwandt mit dem Reaktionsverlauf, wie er sich bei der durch Fe^{II} katalysierten Weinsäureoxydation vollzieht. Nur ist es bei der Weinsäure das Oxydationsprodukt, das gewissermaßen induzierend die Katalyse herbeiführt, während die zweiwertigen Phenole schon für sich hierzu befähigt sind. Daher bleibt der Weinsäure gegenüber das dreiwertige Eisen praktisch wirkungslos, während es bei den Phenolen dasselbe leistet wie Fe^{II}.

Sicherlich überdecken sich dann, wenn schon vom dreiwertigen Eisen eine direkte Oxydationswirkung ausgeht, mindestens zwei Prozesse. Zu der durch das Hin- und Herpendeln des Eisens zwischen Fe^{II} und Fe^{III} bewirkten Beschleunigung gesellt sich der katalytische Einfluß, der von Fe^{III} auf die Leistung des Hydroperoxyds ausgeübt wird.

Daß diese Wirkung eine beträchtliche sein kann, zeigt uns das Beispiel der *Brenztraubensäure*, die von Fe^{III} in der Versuchszeit nicht merklich oxydiert wird, bei Gegenwart von Fe^{III} jedoch durch Hydroperoxyd viel rascher als durch dieses Oxydationsmittel für sich allein. Hier kann also die

Digitized by Google

katalytische Wirkung nur durch das Zusammenwirken von Fe^{III} und H_2O_2 bedingt sein.

Mit diesem Überblick ist nur das Grundsätzliche über die möglichen Arten der Eisenwirkung gegenüber der Oxydation durch Hydroperoxyd gegeben. Welche Rolle der Natur des Substrats und den Bindungsverhältnissen des Metalls zukommt, wird aus dem Ergebnis der Versuche hervorgehen.

Eisensalze beschleunigen für sich allein schon die Zersetzung des Hydroperoxyds zu Wasser und Sauerstoff und zwar im allgemeinen mit steigender $H^{\cdot}$-Konzentration in abnehmendem Maße. Diese katalytische Wirkung ist weiterhin abhängig von der Art der Eisenbindung[1]), die bei den von uns untersuchten Stoffen meist lockeren komplexen Charakter hat. Sie mußte von uns aufs strengste berücksichtigt werden.

Da wir bei unseren kinetischen Messungen nicht nur die Abnahme des Hydroperoxyds, sondern gleichzeitig auch den Verbrauch des Substrats verfolgten, ergab sich der Betrag des katalytisch zersetzten H_2O_2 von selbst. In einigen Fällen wurde die „Katalase"-Wirkung des Eisens an der Menge des entwickelten Sauerstoffs gemessen.

Die Reaktion der Ameisensäure.

Wir beginnen mit diesem einfachsten Beispiel, an dem die Wirkung der primären Oxydation besonders klar zum Ausdruck kommt. Es ist neben der Abnahme des Hydroperoxyds gleichzeitig auch der Verbrauch an Ameisensäure durch Titration mit Permanganat in alkalischer Lösung bestimmt worden.

a) 10 ccm $^n/_1$-Natriumformiat, 20 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, 5 ccm $^m/_{10}$-Fe^{III}-Ammoniumsulfat + 5 ccm H_2O.

b) 10 ccm $^n/_1$-Natriumformiat, 25 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, 5 ccm $^m/_{10}$-Fe^{II}-Ammoniumsulfat + 5 ccm H_2O.

Zu beiden Ansätzen wurden jeweils im Thermostaten bei 30° 5 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung gefügt und nach $^1/_2$, 1, 2, 3 Minuten 2 × 5 ccm zur Bestimmung von H_2O_2 und Ameisensäure entnommen. Anfangs-

[1]) Vgl. dazu Kuhn u. Brann, B. 59, 2370 (1926).

Digitized by Google

titer der Proben für Ameisensäure 21,7 ccm $^n/_{10}$-Permanganat, für Hydroperoxyd 10,75 ccm $^n/_{10}$-Jod. Fe-Äquivalent für 5 ccm 0,55 ccm $^n/_{10}$.[1])

	a			b		
	H_2O_2	$H_2O_2 + H_2CO_2$	H_2CO_2	H_2O_2	$H_2O_2 + H_2CO_2$	H_2CO_2
0	10,75	32,45	21,7	10,75	32,45	21,7
$^1/_2'$	7,9	27,9	20,0	10,6	32,3	21,7
1′	7,8	27,8	20,0	10,5	32,2	21,7
2′	7,7	27,6	19,9	10,4	32,1	21,7
3′	7,4	27,4	20,0	10,3	31,8	21,5

Von der Ameisensäure sind im $Fe^{\cdot\cdot}$-Versuch 1,7 ccm $^n/_{10}$-, vom Hydroperoxyd 2,85 ccm umgesetzt worden. Daraus geht hervor, daß die peroxydatische Wirkung beim ersten Zusammentreffen der Komponenten von einer katalatischen begleitet ist, die sich in geringem Maße bei a und b fortsetzt. Über die erste halbe Minute hinaus findet, außer einer geringfügigen Hydroperoxydkatalyse weder in a noch in b ein merkbarer Umsatz statt.

Der deutliche Oxydationsstoß, der in der ersten Meßperiode ausgeübt wird, weist dem vorhandenen Fe^{II} ein Aktivierungsvermögen von 3—4 Äquivalenten zu. Durch Abstufung der Konzentrations- und Aciditätsverhältnisse ließen sich Bedingungen finden, unter denen dieser Effekt viel stärker zutage tritt. Man kann die Erscheinung, wie im folgenden noch des Näheren bewiesen wird, nicht wohl auf die Bildung eines Eisenperoxyds von so hoher Ordnung zurückführen, wie sie dem Äquivalent der Aktivierung entspräche. Es ist vielmehr anzunehmen, daß es sich um lockere Fe^{II}-Komplexe mit dem Substrat handelt, in denen das zweiwertige Eisen in zwar nicht bekannter Weise Hydroperoxyd aktivieren kann, ohne sogleich dem Übergang in Fe^{III} zu verfallen.

Wenn dem so ist, muß es möglich sein, bei nicht zu großem Überschuß von H_2O_2 in der Reaktionslösung zweiwertiges Eisen noch nachzuweisen, nachdem eine über das

[1]) Bei den angegebenen Titrationswerten für H_2O_2 ist dieses Äquivalent und zwar für Fe^{II} und Fe^{III} jeweils abgezogen.

Digitized by Google

denkbare stöchiometrische Äquivalent hinausgehende Menge Ameisensäure mit seiner Hilfe oxydiert ist. Die folgende Versuchsreihe bringt den Beweis für diese Annahme.

Um das zweiwertige Eisen als Berlinerblau quantitativ nachzuweisen, haben wir uns der colorimetrischen Vergleichsmethode bedient. Es wurden in gleichen Reagensgläsern Lösungen von Berlinerblau hergestellt, die den in unseren Versuchslösungen enthaltenen und zu erwartenden Fe^{II}-Mengen entsprachen, indem 0,1 ccm $^m/_{10}$-Kaliumferricyanidlösung mit 2,5 ccm und dann weiter abgestuft mit 1,0, 0,75, 0,5 bis herunter zu 0,025 ccm $^m/_{100}$-$FeSO_4$-Lösung mit jeweils 5 ccm 4 n-H_2SO_4 und Wasser zum Gesamtvolumen von 15 ccm vermischt wurden. Damit hatte man eine Skala für 100—0,5 Proc. des in den Versuchslösungen möglichen Fe^{II}. (Die hohen Konzentrationen kamen der Natur der Verhältnisse nach nicht in Betracht.)

Von den Oxydationslösungen, die geprüft werden sollten, wurden nun jeweils 5 ccm in eine frisch bereitete Lösung von 10 ccm 2 n-H_2SO_4 + 0,1 ccm $^m/_{10}$-$K_3Fe(CN)_6$ eingelassen und die Farbintensität mit der der Vergleichslösungen verglichen. Die Empfindlichkeit der Probe geht bis zu einem Fe^{II}-Gehalt von 0,025-m., d. h. es ließ sich noch 1 Proc. vom Gesamteisengehalt der angewandten Lösungen erkennen.

4 Versuche: 5 ccm m-Natriumformiatlösung, 2 ccm n-H_2SO_4, 2 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$-Lösung, dazu so viel Wasser, daß mit den wechselnden Zusätzen von 2 n-H_2O_2-Lösung ein Gesamtvolumen von 30 ccm erreicht wurde. Pipettenproben zu je 5 ccm nach den angegebenen Zeiten. Temp. 0°.

	A			B			C			D		
H_2O_2-Zusatz in ccm 2-n.	0,75			1,0			2,0			3,0		
t	H_2O_2	Fe^{II} ccm $^m/_{100}$	Fe^{II} %	H_2O_2	Fe^{II} ccm $^m/_{100}$	Fe^{II} %	H_2O_2	Fe^{II} ccm $^m/_{100}$	Fe^{II} %	H_2O_2	Fe^{II} ccm $^m/_{100}$	Fe^{II} %
0	2,5	3,33	100	3,2	3,33	100	6,4	3,33	100	9,6	3,33	100
5″	0,8	1,0	30	0,9	0,8	24	3,2	0,2	6	6,3	0	0
15″	0,3	1,0	30	0,3	0,7	20	3,2	0	0	6,3	—	—
30″	0,1	1,0	30	0,1	0,7	20	3,2	—	—	6,3	—	—
1′	—	1,0	30	0	0,7	20	2,9	—	—	6,3	—	—
2′	—	1,0	30	0	0,7	20	2,9	—	—	6,3	—	—
5′	—	1,0	30	0	0,7	—	—	—	—	6,2	—	—

Die Versuchsreihe zeigt mit aller Deutlichkeit:

1. Daß bei einer H_2O_2-Konzentration, die das 7—10-fache der für die Überführung von Fe^{II} in Fe^{III} notwendigen

Digitized by Google

beträgt (A und B), bei Gegenwart von Ameisensäure, ein erheblicher Anteil von Fe^{II}, 20—30 Proc., nach Verbrauch des Hydroperoxyds unoxydiert in der Lösung bleibt.

2. Daß Hydroperoxyd und zweiwertiges Eisen unter diesen Bedingungen geraume Zeit nebeneinander existieren können.

3. Daß selbst bei einer doppelt so hohen Hydroperoxyd-Konzentration der Nachweis der beiden Stoffe nebeneinander noch möglich ist (C).

Um außer jeden Zweifel zu stellen, daß das unter der Wirkung des primären Effekts verbrauchte Hydroperoxyd zur Oxydation der Ameisensäure gedient hat, nicht aber auf Katalasewirkung des Eisens zurückzuführen ist (was an sich schon sehr unwahrscheinlich war), wurde Versuch C genau wiederholt. Dabei wurde nicht nur die Abnahme von H_2O_2 (jodometrisch), sondern auch die der Ameisensäure bestimmt. Fe-Äquivalent 0,33 ccm $^n/_{10}$.

t	H_2O_2	$H_2O_2 + H_2CO_2$	H_2CO_2	Abnahme von H_2O_2	Abnahme von H_2CO_2
0	6,2	22,85	16,65	—	—
15″	3,4	17,4	14,0	2,8	2,65
30″	3,4	17,3	13,9	2,8	2,75
60″	3,4	17,4	14,0	2,8	2,65

Es wird die dem Hydroperoxyd äquivalente Menge Ameisensäure oxydiert unter Aktivierung des achtfachen Äquivalents der vorhandenen Fe^{II}-Menge.

Die Reaktion der Oxysäuren.

Milchsäure.

Wir bringen zuerst einige orientierende, von G. Fischer ausgeführte Versuche über die Oxydation der Milchsäure; ausführlicher haben wir uns mit dieser Säure, deren analytische Bestimmung wenig scharf und unbequem ist, nicht beschäftigt.

a) Je 5 ccm $^n/_1$-Milchsäure, 5 ccm $^m/_1$-H_2O_2-Lösung, dazu wechselnde Mengen $^m/_{10}$-Eisen-(II)-ammoniumsulfat oder $^m/_{10}$-Eisen-ammoniakalaun; das ganze mit Wasser auf 15 ccm aufgefüllt. Temperatur $20 \pm 1°$. Nach Zugabe der Eisenlösung zu der Mischung von Milch-

Digitized by Google

säure und H_2O_2 wurden sofort 2 ccm herauspipettiert, mit 2 ccm 4 n-H_2SO_4 und 2 ccm 16,0-proc. KJ-Lösung versetzt und das ausgeschiedene Jod mit $^n/_{10}$-Thiosulfat titriert. Bei 4 und 5 fügte man mit dem $Fe^{\cdot\cdot}$ die äquivalente Menge $^n/_{10}$-H_2SO_4 zu.

Das eingesetzte Hydroperoxyd entsprach für 2 ccm der Gesamtlösung 13,3 ccm Thiosulfatlösung, die zur Oxydation des $Fe^{\cdot\cdot}$ erforderliche H_2O_2-Menge macht 0,13—0,4 ccm $^n/_{10}$ aus.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Fe-Lösung in ccm $^n/_{10}$	$Fe^{\cdot\cdot}$ 1	$Fe^{\cdot\cdot}$ 2	$Fe^{\cdot\cdot}$ 3	$Fe^{\cdot\cdot}$ 1	$Fe^{\cdot\cdot}$ 2	$Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ 1	$Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ 2	$Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ 3
Thiosulfat verbraucht	11,3	8.9	6,5	11,5	8,6	13,1	13,1	13,2

Man sieht sehr deutlich, daß das zweiwertige Eisen (Versuch 1—5) einen H_2O_2-Verbrauch bedingt, der weit über die zu seiner Umwandlung in $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ erforderliche Menge hinausgeht. Er entspricht bei 1, 2 und 3 dem 15-, 16- und 17fachen dieses Äquivalents, geht also der $Fe^{\cdot\cdot}$-Konzentration ziemlich genau proportional. Das dreiwertige Eisen dagegen (Versuch 6—8) übt im ersten Augenblick so gut wie gar keinen Einfluß aus.

b) In dieser Versuchsreihe wird das Auftreten des primären Effekts durch $Fe^{\cdot\cdot}$ bestätigt; es wird außerdem gezeigt, daß nach seinem Abklingen der weitere Verlauf der Reaktion für beide Ansätze der gleiche ist.

Die ersten Proben wurden jeweils 15 Minuten nach dem Zusammenmischen der Lösungen entnommen; Temperatur 20 ± 1^0. Nach 130 Minuten, in denen die Reaktion im Thermostaten bei 30^0 weiter ging, wurde das noch vorhandene H_2O_2 erneut titriert.

	1	2	3	4	5
Fe-Zusatz in ccm n/10	ohne	$Fe^{\cdot\cdot}$ 0,5[1])	$Fe^{\cdot\cdot}$ 1,0[2])	$Fe^{\cdot\cdot}$ 2,0[3])	$Fe^{\cdot\cdot}$ 1[4])
Thiosulfat nach 15′	13,8	10,9	8,4	4,8	9,2
Thiosulfat nach 130′	13,8	10,3	5,6	0,9	4,5
Thiosulfat nach 21,5 Stunden .	13,7	0,1	0,1	0,4	0,3

[1]) + 0,5 $^n/_{10}$-H_2SO_4. [2]) + 1,0 $^n/_{10}$-H_2SO_4. [3]) + 2,0 $^n/_{10}$-H_2SO_4. [4]) + 2,0 $^n/_{10}$-NaOH.

Digitized by Google

(Fortsetzung.)

	6	7	8	9	10	11
Fe-Zusatz in ccm n/10	$Fe^{..}$ 2[1])	$Fe^{...}$ 0,5	$Fe^{...}$ 1	$Fe^{...}$ 2	$Fe^{...}$ 1[2])	$Fe^{...}$ 2[3])
Thiosulfat nach 15′ .	4,7	—	—	11,0	—	13,9
Thiosulfat nach 130′ .	0,6	13,0	12,1	10,3	12,0	9,6
Thiosulfat n. 21,5 Stdn. .	0,3	5,0	2,2	0,3	0,6	0,3

Der Einfluß der Milchsäurekonzentration ergibt sich aus der graphischen Darstellung in Fig. 1.

Zunehmende Mengen 10 n-Milchsäure mit je 1 ccm $^{m}/_{10}$-Fe-(II)-ammoniumsulfat und 0,2 ccm $^{n}/_{1}$-NaOH, mit Wasser auf 16 ccm verdünnt, wurden jeweils unter Wasserkühlung tropfenweise aus der Bürette mit 4 ccm $^{m}/_{1}$-H_2O_2 versetzt. Nach 15 Minuten wurde das noch vorhandene Hydroperoxyd jodometrisch bestimmt. Bis zur 3 n-Konzentration nimmt die Geschwindigkeit des H_2O_2-Verbrauchs zu, um dann wieder abzunehmen.

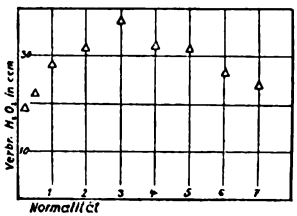


Fig. 1.

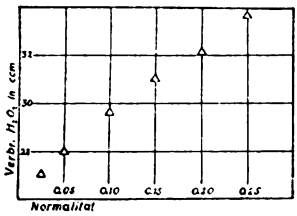


Fig. 2.

Für kleinere Milchsäurekonzentrationen (0,025—0,25 n.) ist ein stetiges Ansteigen der Geschwindigkeit zu beobachten (Fig. 2), wodurch die Beteiligung des Substrats am primären Effekt hier erwiesen ist.

Äpfelsäure.

Auch bei dieser Säure hat uns die Schwierigkeit der analytischen Bestimmung veranlaßt, auf die exakte Unter-

[1]) + 0,4 $^{n}/_{1}$-NaOH. [2]) + 3,0 $^{n}/_{10}$-NaOH. [3]) + 0,6 $^{n}/_{1}$-NaOH.

Digitized by Google

suchung zu verzichten und lediglich die Primärwirkung von $Fe^{\cdot\cdot}$ festzustellen.

5 ccm $^n/_1$-Äpfelsäure + 10 ccm $^n/_{50}$-NaOH; dazu 1 ccm $^m/_{10}$-Fe-(II)-ammoniumsulfat, hierauf 4 ccm $^n/_1$-H_2O_2. Bei sofortiger Titration wurden für 10 ccm 17,9 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat benötigt. Brachte man dagegen Eisensalzlösung und Hydroperoxyd vorher zusammen und fügte dann 5 ccm der Äpfelsäurelösung hinzu, so betrug der Thiosulfatverbrauch 20,8 ccm, entsprechend dem Anfangstiter des H_2O_2.

Glykolsäure.

Die Reaktion dieser Säure ist nach verschiedenen Richtungen hin kinetisch studiert worden.

Analytisches. Als schärfste Methode der Bestimmung erwies sich die oxydimetrische mit Permanganat in der Siedehitze, und zwar in saurer und anschließend in alkalischer Lösung. In saurer Lösung werden nur etwa 4 Äquivalente verbraucht, da anscheinend die zuerst gebildete Glyoxylsäure zu CO_2 und Ameisensäure weiter oxydiert wird. Ameisensäure wird aber in saurer Lösung durch Permanganat nur langsam angegriffen.

Reine, acidimetrisch eingestellte $^n/_{10}$-Glykolsäurelösung wurde zu jeweils 5 ccm mit 60 ccm $^n/_{10}$-$KMnO_4$-Lösung + 20 ccm 5 n-H_2SO_4 5 Minuten lang gelinde gekocht, dann wurde durch Eintragen von fester wasserfreier Soda alkalisch gemacht und weitere 5 Minuten bei 95—100° gehalten. Nach erneutem Ansäuern entfärbte man mit einem abgemessenen Überschuß von $^n/_{10}$-Oxalsäure, die alsbald wieder mit $^n/_{10}$-Permanganat zurücktitriert wurde. Es wurden die folgenden Mengen $^n/_{10}$-$KMnO_4$ für je 5 ccm $^n/_{10}$-Glykolsäure verbraucht: 30,8, 30,4, 30,5, 30,7, 30,6, 30,5, 30,7, im Durchschnitt 30,6 statt 30,0, wie sie für 6 Äquivalente gefordert werden.

Das Hydroperoxyd wurde vor der Glykolsäure, aber in der gleichen Probe, durch Titration mit Permanganat in der Kälte bestimmt. Kontrollversuche lehrten, daß unter diesen Bedingungen die Glykolsäure vollkommen unverändert bleibt.

Verschiedene Wirkung von Fe^{II} und Fe^{III}.

1. 5 ccm $^n/_1$-Glykolsäurelösung, 1 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz, 1 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, 3 ccm Wasser, dazu bei 30° im Thermostaten 5 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung.

2. Gleicher Ansatz mit 1 ccm $^m/_{10}$-Eisen-ammonium-alaun, 4 ccm H_2O, ohne H_2SO_4.

Pipettenproben von je 2 ccm. 1. und 2. wurden wiederholt. Fe-Äquivalent 0,13 ccm $^n/_{10}$.

Digitized by Google

1.

t	H_2O_2		Glykolsäure		Abnahme H_2O_2		Abnahme Glykolsäure	
0′	13,8	13,65	40,8	40,7	—		—	
1′	11,11	10,88	38,0	37,8	2,69	2,77	2,8	2,9
2′	10,82	10,59	38,1	37,8	2,98	3,06	2,8	2,9
3′	10,67	10,29	38,1	38,1	3,13	3,36	2,8	2,9
4′	10,43	10,01	38,2	37,9	3,37	3,64	2,8	2,9
5′	10,29	9,83	38,2	37,8	3,51	3,82	2,8	2,9
6′	10,23	9,77	37,9	38,1	3,57	3,88	2,8	2,9
45′	7,68	7,15	36,7	36,5	6,12	6,50	4,1	4,2

Die Werte für die Abnahme des Hydroperoxyds sind hier um den Verbrauch des Fe^{II} korrigiert, d. h. um 0,13 ccm erhöht. Der Umsatz an Glykolsäure zwischen der 1. und 6. Minute fällt in den Fehlerbereich der Methode.

2.

t	H_2O_2		Glykolsäure		Abnahme H_2O_2		Abnahme Glykolsäure	
0′	13,80	13,65	40,80	40,70	—		—	
1′	13,67	13,55	40,70	40,70	0,13	0,11	0,10	—
2′	13,55	13,40	40,80	40,80	0,25	0,25	0,10	—
3′	13,42	13,28	40,80	40,80	0,38	0,37	0,10	—
4′	13,35	13,18	40,80	40,80	0,45	0,47	0,10	—
5′	13,25	13,02	40,60	40,80	0,55	0,63	0,10	—
6′	13,12	12,98	40,70	40,70	0,68	0,67	0,10	—
45′	8,61	8,40	37,30	37,20	5,19	5,25	3,50	3,50

Der Vergleich der beiden Versuchsreihen 1 und 2 (vgl. auch Fig. 3) zeigt mit aller Deutlichkeit den starken Primäreffekt, den die Oxydationswirkung des Hydroperoxyds durch zweiwertiges Eisen erfährt. Er kommt nicht in meßbarem Betrag der H_2O_2-Zersetzung zugute, sondern gilt ausschließlich der Oxydation der Glykolsäure. Der Rückgang des Titers innerhalb der ersten Minute ist bei beiden Substanzen gleich groß. Der Quantität nach entspricht dieser Effekt etwa 20 Äquivalenten des vorhandenen Fe^{II}. Im Weitergang der Reaktion macht sich die Katalasewirkung bei beiden Ansätzen in gleichem Umfang bemerkbar, die der Peroxydase kommt wegen der nicht ausreichenden Schärfe der Glykolsäurebestimmungsmethode erst

Digitized by Google

in dem längeren Zeitraum zwischen 6 und 45 Minuten meßbar zum Ausdruck. Ob der in diesem Stadium der Reaktion beobachtete größere Umsatz der Fe^{III}-Versuche allein auf die noch höhere H_2O_2-Konzentration zurückzuführen ist, können wir nicht entscheiden.

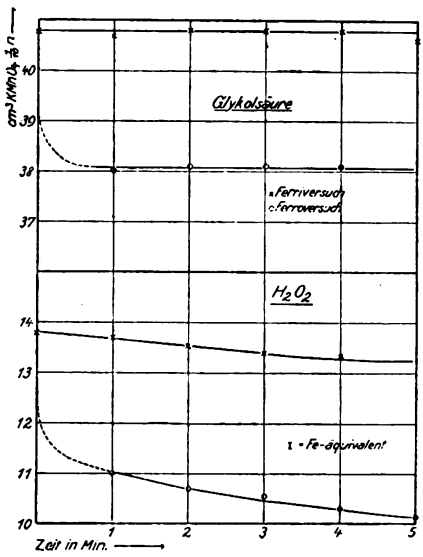


Fig. 3.

Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit vom p_H.

Die Aktivierung des Hydroperoxyds durch Fe^{II} gegenüber Glykolsäure zeigt ein Optimum im sauren Gebiet, bei einem p_H von etwa 3,6. Unter diesen Bedingungen tritt nicht nur der primäre Effekt am stärksten hervor, sondern auch der weitere Verlauf der Reaktion zeigt sich am meisten begünstigt.

Es wurden jeweils 10 ccm einer $^m/_2$-Natriumglykolatlösung mit 2 ccm $^m/_{10}$-Mohrschen Salz + 2 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 und 1 ccm Wasser als Grundlage einer Reaktionsmischung benutzt, zu der bei 20° im Thermostaten 5 ccm 2 n-Hydroperoxydlösung gegeben wurden, nachdem sie vorher mit 20 ccm Schwefelsäure oder auch Natronlauge von verschiedener Konzentration versetzt worden war. Die p_H-Bestimmung wurde colorimetrisch vorgenommen, nachdem die Messungen ausgeführt waren. Dadurch wird ein kleiner Fehler bedingt, der jedoch für den Gesamtüberblick ohne Bedeutung ist. Man beschränkte sich hier auf die Bestimmung der H_2O_2-Abnahme. Fe-Äquivalent 0,25 ccm $^n/_{10}$.

	1	2	3	4
zusätzl. 20 ccm (Rest auf 20: H_2O)	5-$^n/_{10}$-NaOH	2,5-$^n/_{10}$-NaOH	—	5-$^n/_{10}$-H_2SO_4
p_H	7,2	6,1	5,2	4,4

Digitized by Google

	5	6	7	8
zusätzl. 20 ccm (Rest auf 20: H_2O)	10-$^n/_{10}$-H_2SO_4	20-$^n/_{10}$-H_2SO_4	3,5-$^n/_1$-H_2SO_4	5-$^n/_1$-H_2SO_4
p_H	4,0	3,6	3,0	2,4

	9	10	11
zusätzl. 20 ccm (Rest auf 20: H_2O)	10-$^n/_1$-H_2SO_4	20-$^n/_1$-H_2SO_4	20-4 n-H_2SO_4
p_H	0,6	etwa 0,3	etwa − 0,2

H_2O_2-Titer zu Anfang = 12,6 ccm $^n/_{10}$-$KMnO_4$.

t in sec	1	2	3	4	5	6
15	11,95	11,6	10,65	9,05	8,80	8,35
30	11,95	11,6	10,50	8,65	8,55	8,05
60	11,95	11,6	10,15	8,25	8,15	7,65
120	11,95	11,5	9,95	7,75	7,55	7,15
180	11,85	11,4	9,85	7,60	7,25	6,75
H_2O_2-Abnahme nach 15″	0,65	1,00	1,95	3,55	3,80	4,25
von 15—180″	0,10	0,20	0,80	1,45	1,55	1,60

t in sec	7	8	9	10	11
15	9,65	9,90	11,15	11,45	12,0
30	9,55	9,75	11,15	11,45	11,95
60	9,35	9,55	11,10	11,45	12,0
120	8,80	9,05	11,05	11,45	11,95
180	8,45	8,75	10,95	11,35	11,95
H_2O_2-Abnahme nach 15″	2,95	2,70	1,45	1,15	0,60
von 15—180″	1,20	1,15	0,20	0,10	0,05

Die Ergebnisse sind auf Fig. 4 übersichtlich dargestellt.

Bei den gleichen Ansätzen, in denen statt Mohrschem Salz die äquivalente Menge Eisen-ammonium-alaun enthalten war, blieb bei p_H 3,6 und 5,7 der H_2O_2-Titer nach den ersten 15 Sekunden auf dem ursprünglichen Stand von 12,6.

Digitized by Google

Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Eisenkonzentration.

Eine Versuchsreihe, die mit wechselnden Fe^{II}-Konzentrationen durchgeführt wurde, zeigte, daß die Beschleunigung der Eisenkonzentration ungefähr proportional geht. Dies gilt nicht nur für den ersten Oxydationsstoß, sondern auch für die nachfolgende katalytische Wirkung. Da das dreiwertige Eisen sich innerhalb der Versuchszeit praktisch völlig passiv verhält, während die vom zweiwertigen ausgehenden Ansätze mit bedeutender Geschwindigkeit weiter laufen, muß man annehmen, daß es die durch den primären Effekt entstandene Glyoxylsäure ist, die durch Fe^{III} weiter oxydiert wird, dieses zu Fe^{II} reduzierend.

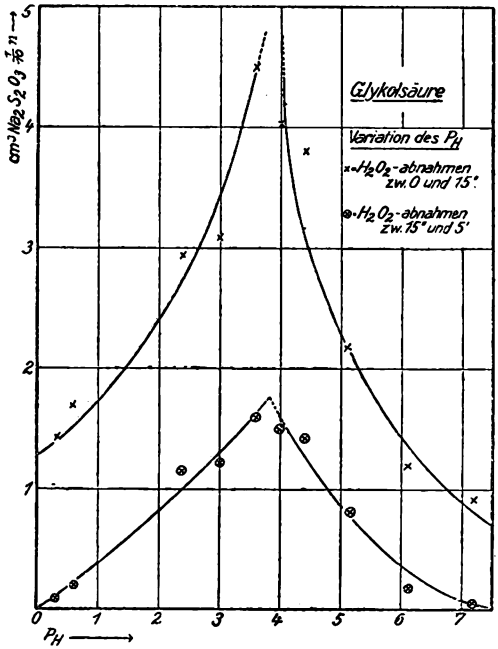


Fig. 4.

Minimale Fe^{II}-Konzentrationen üben keine nachweisbare Wirkung mehr aus, wenigstens nicht unter den Bedingungen der hier geschilderten Versuche. Bei Gegenwart von 28,5 mg Fe^{II} im Liter Reaktionslösung konnte die erste Wirkung nicht mehr, der weitergehende Einfluß immerhin noch deutlich gemessen werden; war die 50fache Menge der angegebenen an Eisen zugegen, so war der Abfall der H_2O_2-Konzentration auf Null schon während der ersten 15 Sekunden vollständig.

5 ccm 5 m-Natriumglykolatlösung, 20 ccm Wasser, in denen wech-

Digitized by Google

	5	6	7	8
zusätzl. 20 ccm (Rest auf 20 : H_2O)	10-$^n/_{10}$-H_2SO_4	20-$^n/_{10}$-H_2SO_4	3,5-$^n/_1$-H_2SO_4	5-$^n/_1$-H_2SO_4
p_H	4,0	3,6	3,0	2,4

	9	10	11
zusätzl. 20 ccm (Rest auf 20 : H_2O)	10-$^n/_1$-H_2SO_4	20-$^n/_1$-H_2SO_4	20-4 n-H_2SO_4
p_H	0,6	etwa 0,3	etwa − 0,2

H_2O_2-Titer zu Anfang = 12,6 ccm $^n/_{10}$-$KMnO_4$.

t in sec	1	2	3	4	5	6
15	11,95	11,6	10,65	9,05	8,80	8,35
30	11,95	11,6	10,50	8,65	8,55	8,05
60	11,95	11,6	10,15	8,25	8,15	7,65
120	11,95	11,5	9,95	7,75	7,55	7,15
180	11,85	11,4	9,85	7,60	7,25	6,75
H_2O_2-Abnahme nach 15″	0,65	1,00	1,95	3,55	3,80	4,25
von 15—180″	0,10	0,20	0,80	1,45	1,55	1,60

t in sec	7	8	9	10	11
15	9,65	9,90	11,15	11,45	12,0
30	9,55	9,75	11,15	11,45	11,95
60	9,35	9,55	11,10	11,45	12,0
120	8,80	9,05	11,05	11,45	11,95
180	8,45	8,75	10,95	11,35	11,95
H_2O_2-Abnahme nach 15″	2,95	2,70	1,45	1,15	0,60
von 15—180″	1,20	1,15	0,20	0,10	0,05

Die Ergebnisse sind auf Fig. 4 übersichtlich dargestellt.

Bei den gleichen Ansätzen, in denen statt Mohrschem Salz die äquivalente Menge Eisen-ammonium-alaun enthalten war, blieb bei p_H 3,6 und 5,7 der H_2O_2-Titer nach den ersten 15 Sekunden auf dem ursprünglichen Stand von 12,6.

Digitized by Google

Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Eisenkonzentration.

Eine Versuchsreihe, die mit wechselnden Fe^{II}-Konzentrationen durchgeführt wurde, zeigte, daß die Beschleunigung der Eisenkonzentration ungefähr proportional geht. Dies gilt nicht nur für den ersten Oxydationsstoß, sondern auch für die nachfolgende katalytische Wirkung. Da das dreiwertige Eisen sich innerhalb der Versuchszeit praktisch völlig passiv verhält, während die vom zweiwertigen ausgehenden Ansätze mit bedeutender Geschwindigkeit weiter laufen, muß man annehmen, daß es die durch den primären Effekt entstandene Glyoxylsäure ist, die durch Fe^{III} weiter oxydiert wird, dieses zu Fe^{II} reduzierend.

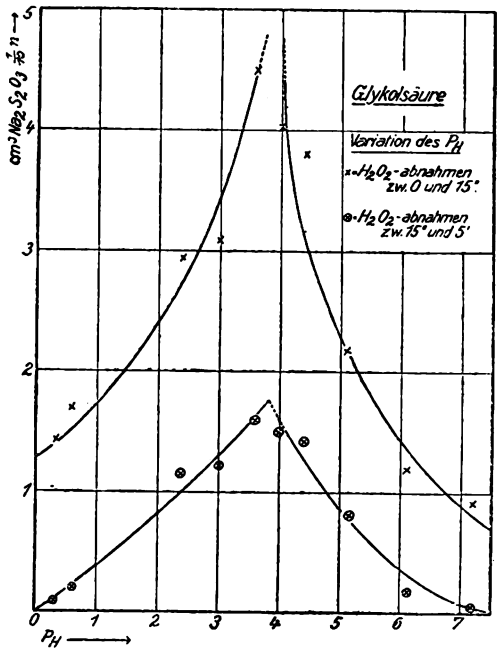


Fig. 4.

Minimale Fe^{II}-Konzentrationen üben keine nachweisbare Wirkung mehr aus, wenigstens nicht unter den Bedingungen der hier geschilderten Versuche. Bei Gegenwart von 28,5 mg Fe^{II} im Liter Reaktionslösung konnte die erste Wirkung nicht mehr, der weitergehende Einfluß immerhin noch deutlich gemessen werden; war die 50fache Menge der angegebenen an Eisen zugegen, so war der Abfall der H_2O_2-Konzentration auf Null schon während der ersten 15 Sekunden vollständig.

5 ccm 5 m-Natriumglykolatlösung, 20 ccm Wasser, in denen wech-

Digitized by Google

selnde Mengen von $^m/_{10}$- oder $^m/_{100}$-Mohrsches Salz enthalten sind; das p_H wird mit H_2SO_4 auf 3,6 eingestellt unter Auffüllung des Volumens auf 30 ccm. Dazu kommen im Thermostaten bei 20° jeweils 10 ccm 2n-H_2O_2-Lösung. Nach je 15 Sekunden werden mit der Pipette 5 ccm entnommen, in denen das noch vorhandene H_2O_2 jodometrisch bestimmt wird. Der Anfangstiter der einzelnen Proben für Hydroperoxyd ist 24,85.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Eisenzusatz	$1{,}0\,\frac{Fe^{II}}{100}$	$2{,}0\,\frac{Fe^{II}}{100}$	$5{,}0\,\frac{Fe^{II}}{100}$	$1{,}0\,\frac{Fe^{II}}{10}$	$2{,}0\,\frac{Fe^{II}}{10}$	$5{,}0\,\frac{Fe^{II}}{10}$	$2{,}0\,\frac{Fe^{III}}{10}$	$5{,}0\,\frac{Fe^{III}}{10}$
mg Fe^{II} im L	14	28	70	140	280	700	280 Fe^{III}	700 Fe^{III}
H_2O_2 nach 15″	24,9	24,8	23,3	20,7	13,85	0,05	24,85	24,9
„ „ 30″	„	„	23,2	20,5	13,05	—	24,85	24,8
„ „ 60″	„	„	23,0	20,1	12,05	—	24,8	24,7
„ „ 2′	„	„	22,9	19,2	10,45	—	—	—
„ „ 3′	„	24,7	22,6	18,8	9,55	—	24,75	24,3
„ „ 4′	„	24,6	22,5	18,6	9,15	—	—	—
„ „ 5′	24,8	24,5	22,35	18,4	8,85	—	24,75	24,2
Abn. v. 0—15″	0	0	1,55	4,15	11,0	24,85	0	0
„ „ 15″—5′	0	0,3	0,95	2,30	5,0	—	0,1	0,5

Die graphische Wiedergabe der Befunde auf Fig. 5 zeigt die Proportionalität zwischen Fe^{II}-Konzentration und Reaktionsgeschwindigkeit.

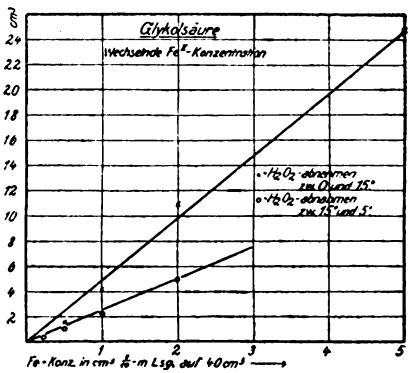

Glykolsäure
wechselnde Fe^{II}-Konzentration
H_2O_2-abnahmen zw. 0 und 15″
H_2O_2-abnahmen zw. 15″ und 5′
Fe-Konz. in cm³ $^n/_{10}$-m Lsg. auf 40 cm³

Fig. 5.

Einfluß der Konzentration der Glykolsäure.

Ansatz. 10 ccm Natriumglykolat von verschiedenem Gehalt. 2 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$, 2 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, 1 ccm Wasser, dazu bei 20°

Digitized by Google

im Thermostaten 5 ccm 2n-H_2O_2. Gesamtvolumen 40 ccm. Pipettenproben zu 5 ccm. 8 Versuchsreihen; Nr. 9 mit Fe^{III}. Anfangstiter für H_2O_2 pro 5 ccm 12,65. Fe-Äquivalent 0,25 ccm $^n/_{10}$.

	1	2	3	4	5
Glykols.-Konz. je 10 ccm Na-Salz	$^m/_{15}$ (0,017 m)	$^m/_6$ (0,04 m)	$^m/_3$ (0,08 m)	$^m/_2$ (0,125 m)	$^m/_1$ (0,25 m)
H_2O_2 nach 15″	11,45	10,65	9,40	8,40	5,50
„ „ 30″	11,40	10,50	9,40	8,30	5,20
„ „ 1′	11,35	10,40	9,05	7,95	4,80
„ „ 2′	11,30	10,15	8,60	7,30	4,20
„ „ 3′	11,15	10,00	8,40	6,90	3,80
„ „ 4′	11,05	9,90	8,30	6,60	3,40
„ „ 5′	10,95	9,85	8,20	6,50	3,20
Abn. von 0—15″	1,2	2,0	3,25	4,25	7,15
„ „ 15″—5′	0,5	0,8	1,2	1,9	2,3

	6	7	8	9
Glykols.-Konz. je 10 ccm Na-Salz	1,44 m (0,44 m)	2,5 m (0,75 m)	5 m (1,25 m)	5 m (1,25 m)
H_2O_2 nach 15″	2,30	0	0	12,65
„ „ 30″	1,80	—	—	12,65
„ „ 1′	1,30	—	—	12,60
„ „ 2′	1,10	—	—	12,65
„ „ 3′	1,00	—	—	12,60
„ „ 4′	0,90	—	—	12,60
„ „ 5′	0,80	—	—	12,60
Abn. von 0—15″	10,35	12,65	12,65	—
„ „ 15″—5′	1,5	0	0	0

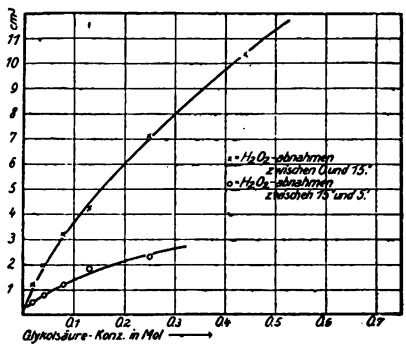


Fig. 6.

Digitized by Google

Der Umfang des ersten Oxydationsstoßes ist demnach fast in gleichem Maß wie von der Konzentration des Fe^{II} auch von der des Substrats abhängig (Fig. 6).

Abhängigkeit von der Hydroperoxydkonzentration.

Es wurde wieder in der üblichen Weise der H_2O_2-Verbrauch bei gleicher Eisen- und Glykolsäurekonzentration und gleichem p_H (3,6), aber wechselnder H_2O_2-Konzentration gemessen. Besonderes Interesse kommt auch hier der primären Wirkung zu, die nach den bisherigen Erfahrungen im wesentlichen der Oxydation, kaum der Katalasetätigkeit angerechnet werden darf.

Jeder Ansatz enthielt 5 ccm 5 m-Natriumglykolatlösung, 1 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz und die zur Erreichung des angegebenen p_H erforderliche Menge Schwefelsäure (Indicator Bromphenolblau). Mit dem zugesetzten Hydroperoxyd + Wasser wurde überall auf 40 ccm aufgefüllt. Pipettenproben zu je 5 ccm nach den angegebenen Zeiten. Temp. 20°. Fe-Äquivalent 0,13 ccm $^n/_{10}$.

	1	2	3	4	5	6
H_2O_2-Konzentration	0,025 m	0,0625 m	0,25 m	0,625 m	1,25 m	2,5 m
Anfangstiter	5,0	12,45	25,9	62,95	126,3	245,5
H_2O_2 nach 15″	0	7,75	21,65	60,70	123,8	243,0
„ „ 1′	—	7,40	21,40	60,40	123,6	243,1
„ „ 2′	—	7,0	21,00	60,20	—	—
„ „ 4′	—	6,20	20,05	59,80	123,7	243,2
„ „ 5′	—	5,90	19,85	59,60	123,8	242,8
H_2O_2-Abnahme von 0—15″	5	4,7	4,25	2,25	2,50	2,50
„ „ 15″—5′	0	1,85	1,60	1,10	0	0
in Proc.	100	37,8	16,4	3,7	2	1

Das wichtige Ergebnis aus dieser Versuchsreihe besteht darin, daß die Oxydationswirkung des durch die gleiche Fe^{II}-Menge aktivierten Hydroperoxyds mit steigender Konzentration des Oxydationsmittels *abnimmt*; für den ersten Oxydationsstoß wird im Versuch 1 das gesamte Hydroperoxyd verbraucht, absolut und prozentual der höchste Verbrauch der ganzen Reihe. Die absolute Abnahme sinkt dann in den drei weiteren Versuchen auf rund die Hälfte,

Digitized by Google

die prozentuale jedoch fortlaufend bis auf 1 Proc. der Gesamtkonzentration.

Die Verdoppelung des Eisenzusatzes bei im übrigen gleichen Verhältnissen ergab bei verschiedener H_2O_2-Konzentration das grundsätzlich gleiche Bild, daß die Breite des primären Oxydationsstoßes mit zunehmendem H_2O_2 nicht oder wenigstens nicht merkbar steigt, daß auch der weitere Abfall bei kleineren H_2O_2-Konzentrationen rascher erfolgt als bei größeren. $p_H = 3{,}6$. Temp. 20°. Fe-Äquivalent 0,25 ccm $^n/_{10}$.

H_2O_2-Konzentration (ccm 2-n)	A 0,125 m 5	B 0,150 m 6	C 0,188 m 7,5	D 0,25 m 10	E 0,5 m 20	F 0,75 m 30
Anfangstiter	11,5	14,0	17,4	23,0	45,8	68,7
nach 15″	0,05	0,6	5,5	11,3	32,3	53,5
„ 30″	0	0	4,9	10,85	30,8	52,5
„ 60″	—	—	4,4	10,0	28,5	51,7
„ 2′	—	—	3,6	8,45	27,9	51,3
„ 5′	—	—	2,2	6,4	27,2	51,0
„ 10′	—	—	1,2	5,2	27,0	50,7
H_2O_2-Abn. von 0—15″	11,45	13,4	11,9	11,7	13,5	15,2
„ „ 15″—10′	0,05	0,6	4,3	6,1	5,3	2,8
insgesamt	11,5	14,0	16,2	17,8	18,8	18,0
in Proc.	100	100	93	77	41	26

Vgl. dazu Fig. 7. Der H_2O_2-Verbrauch im ersten Meßbereich ist demnach auch hier von der Konzentration des Hydroperoxyds unabhängig und wird lediglich durch die anfängliche Fe^{II}-Konzentration bestimmt. Neben dieser Feststellung ist von weiterem Interesse der Vergleich des Reaktionsverlaufs nach den ersten 15 Sekunden. Obwohl in diesem Zeitpunkt die H_2O_2-Konzentration bei C auf 5,5 ccm gefallen ist, während in der Reihe F noch 53,5 ccm einem großen Überschuß an Glykolsäure gegenüber stehen, erfolgt die fortschreitende Oxydation in C auch absolut rascher als bei F. In dieses auffallende Verhältnis treten auch D und E im weiteren Verlauf dem Sinne nach ein. In den Lösungen C, D, E und F muß daher in abnehmendem Maß

Digitized by Google

noch ein aktivierender Faktor enthalten sein, der in dem Versuch mit den höchsten H_2O_2-Konzentrationen E und F nach 5 Minuten fast völlig vernichtet ist, während er in C und D nach dieser Zeit noch deutlich weiter wirkt.

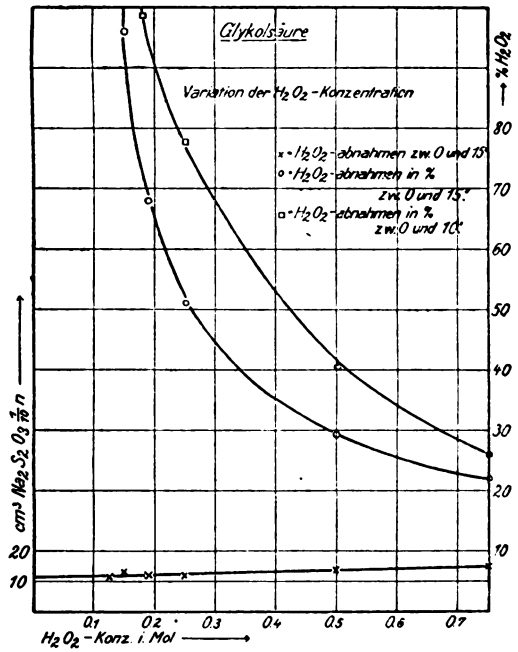

Glykolsäure
Variation der H_2O_2-Konzentration
× = H_2O_2-abnahmen zw. 0 und 15'
○ = H_2O_2-abnahmen in % zw. 0 und 15'
□ = H_2O_2-abnahmen in % zw. 0 und 10'
cm³ $Na_2S_2O_3$ ⅛ n
% H_2O_2
H_2O_2-Konz. i. Mol
0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7
10 20 30 40 50 60 70 80

Fig. 7.

Dieselben Verhältnisse liegen auch in der Versuchsreihe der Tab. auf S. 20 vor, wo bei der höchsten H_2O_2-Konzentration (6) schon nach 15 Sekunden die Oxydation zum Stillstand gekommen ist. Es liegt der seltsame Fall vor, daß mit der Erhöhung der Konzentration des Oxydationsmittels bei im übrigen gleichen Bedingungen die Oxydationsgeschwindigkeit, und zwar außerordentlich stark, gehemmt wird.

Die Erklärung für diese Tatsache finden wir in der Annahme, daß die Aktivierung des Hydroperoxyds von einem Fe^{II}-Glykolsäurekomplex aus erfolgt, der aus Gründen, die wir vorerst nicht erörtern wollen, zu dieser Leistung

Digitized by Google

befähigt ist, ohne gleichzeitig sofort in die dreiwertige Stufe überzugehen. Daß kein Eisenperoxyd entsteht von dem hohen Grad, den unsere gesamten Beobachtungen über das hohe Äquivalent der Aktivierung fordern würden, halten wir für zweifellos. Es sieht so aus, als ob das zweiwertige Eisen im Schutze des Komplexes längere Zeit gegen die direkte Oxydationswirkung des Hydroperoxyds beständig bleibe, wie als freies Ion. Der bei einem Überschuß von H_2O_2 in jedem Fall schließlich eintretende Übergang von Fe^{II} in Fe^{III} wird verzögert werden bei geringer Konzentration des Oxydationsmittels. Unter der Wucht eines sehr großen Überschusses dagegen wird der Komplex das zweiwertige Eisen sofort zum Übergang in die dreiwertige Stufe freigeben, wie es unsere Versuche mit aller Deutlichkeit erkennen lassen.

Wenn dem so ist, muß es auch hier möglich sein, unter geeigneten Bedingungen Fe^{II} nach dem ersten Stoß neben noch vorhandenem Hydroperoxyd nachzuweisen, und dies ist auch geglückt.

Versuch 1. Ansatz 1, S. 20. Temp. 20°, $p_H = 3{,}6$, Probe 5 ccm.

Nach 15 Sekunden waren noch 0,3 ccm $^m/_{100}$ $Fe^{II} = 24$ Proc. der Gesamtmenge nachweisbar. Eine parallele jodometrische Bestimmung zeigte kein Hydroperoxyd mehr an. In diesem Fall hat ein Fe^{II} rund 40 Mole H_2O_2 aktiviert.

Versuch 2. Wiederholung von A, B und C auf S. 21.

Fe^{II}	A	B	C
nach 15″	0,3 $^m/_{100}$ = 12 Proc.	< 0,1 $^m/_{100}$	0
„ 5′	0,3 $^m/_{100}$ = 12 „	0,2 = 8 Proc.	0

In A ist nach 15″ kein H_2O_2 mehr vorhanden, in B noch 0,6 ccm $^n/_{10}$. Fe^{II} ist daneben sicher nachweisbar. Die Zunahme nach 5′ ist wohl darauf zurückzuführen, daß eine langsame Oxydationswirkung des vorhandenen Fe^{III} auf die in der Lösung enthaltene Glyoxylsäure, das Oxydationsprodukt der Glykolsäure, zustande kommt.

Digitized by Google

Versuch 3. 5 ccm m-Kaliumglykolatlösung, 2 ccm $^{m}/_{10}$-$FeSO_4$, mit verdünnter H_2SO_4 (und Wasser) auf $p_H = 3{,}6$ und auf das Volumen gebracht, das mit dem zugefügten Hydroperoxyd 40 ccm ergibt. Temperatur 0°. Pipettenproben zu 5 ccm. Jeder Versuch wurde doppelt ausgeführt. In einem wurde jodometrisch das noch vorhandene H_2O_2 bestimmt, im anderen zu den gleichen Zeiten das zweiwertige Eisen.

	A			B		
	2 ccm 2n-H_2O_2	Fe^{II}	in %	2,5 ccm 2n-H_2O_2	Fe^{II}	in %
Anfangstiter	4,55	1 ccm $^{m}/_{100}$	40	6,2		
nach 5″	0	„ „	„	0,9	0,15	6
„ 15″	0			0,5	0,1	4
„ 30″				0,2	0,1	4
„ 1′				0,1	0,15	6
„ 2′				0	0,16	6,5
„ 5′				0	0,16	6,5
„ 10′						

	C			D	
	3 ccm 2n-H_2O_2	Fe^{II}	in %	5 ccm 2n-H_2O_2	Fe^{II} in %
Anfangstiter	7,1			11,8	
nach 5″	1,9	0,07	3	7,0	< 0,2
„ 15″	0,8	0		6,8	0
„ 30″	0,3	0		6,6	0
„ 1′	0,1	0		6,5	0
„ 2′	0	0		6,4	0
„ 5′		0,03	1,2	5,8	
„ 10′		0,02	0,8	5,3	

In B und C ist Fe^{II} neben Hydroperoxyd mit aller Schärfe nachgewiesen, nachdem vorher in beiden Versuchen das Eisen 22 Äquivalente H_2O_2 aktiviert hat. Die Reihe bestätigt außerdem nochmals die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Konzentration des Hydroperoxyds. Über die katalatische Wirkung des Eisens, die hier eine untergeordnete Rolle spielt, gibt ein Parallelversuch zu C unter gleichzeitiger Substratbestimmung Auskunft.

Digitized by Google

t	H_2O_2	Glykolsäure
0	7,2	34,3
15″	1,1	29,5
30″	0,4	29,2
60″	0	29,1

Es sind während der ersten 15 Sekunden 4,8 ccm $^n/_{10}$-Glykolsäure oxydiert worden. Da das Eisenäquivalent 0,25 $^n/_{10}$ entspricht, sind 19 Äquivalente H_2O_2 aktiviert worden.

Der Einfluß der Temperatur.

Ansatz. 5 ccm 5 m-Glykolsäure, 1 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz, mit verd. NaOH auf $p_H = 3{,}6$ eingestellt (Indicator Bromphenolblau) zum Volumen von 30 ccm, dazu bei verschiedenen Temperaturen (0°, 10°, 20°, 30°) jeweils 10 ccm 2n-H_2O_2. Proben zu je 5 ccm. Anfangstiter für H_2O_2 = 24,85. Fe-Äquivalent 0,13 ccm $^n/_{10}$.

t	$T = 0°$ H_2O_2-Abnahme	$T = 10°$	$T = 20°$	$T = 30°$
15″	21,9	21,6	20,8	19,9
30″	21,8	21,5	20,5	19,4
60″	21,8	21,1	20,1	18,8
3′	21,7	20,6	18,8	17,8
5′	21,4	20,3	18,4	17,5
Abnahme 0—15″	2,95	3,25	4,05	4,95
„ 15″—5′	0,5	1,3	2,4	2,4

Die Abhängigkeit des „primären Effekts“ von der Temperatur ist nicht bedeutend, dagegen ist der Temperaturkoeffizient für die weiter verlaufende Reaktion zwischen 0° und 20° normal.

Weinsäure.

Hier hat man mit der von Fenton entdeckten und präparativ durchgearbeiteten Reaktion zu tun, deren kinetisches Studium besonders klar die verschiedene Wirkung von 2- und 3-wertigem Eisen erkennen ließ. Die Geschwindigkeit, mit der Weinsäure bei Gegenwart von Fe^{II} durch Hydroperoxyd oxydiert wird, ist so groß, daß bei 0° in er-

Digitized by Google

heblicher Verdünnung und in ziemlich stark saurer Lösung gearbeitet werden mußte. Während in den Fe^{II}-Versuchen das Hydroperoxyd sehr rasch vollständig verbraucht wurde, teils zur Oxydation der Weinsäure, teils auch unter katalatischem Zerfall, war vom Fe^{III} unter diesen Bedingungen kaum eine Wirkung zu verspüren.

Der Umsatz der Weinsäure wurde, ähnlich wie bei der Glykolsäure, durch heiße Oxydation mit Permanganat bestimmt, indem man mit einem Überschuß $^n/_{10}$-Lösung 5 Minuten in schwefelsaurer, nach Neutralisation mit fester Soda ebenso lange in alkalischer Lösung kochte und dann, wie beschrieben, mit Oxalsäure zurücktitrierte. Die Werte stimmen auf etwa 2% mit den acidimetrischen überein. Von einer Lösung, von der 100 ccm 100,2 ccm $^n/_{10}$-NaOH verbrauchten, verbrauchten je 10 ccm 102,9 und 102,15, im Durchschnitt 102,5 ccm $^n/_{10}$-$KMnO_4$.

Bei 0° kann man H_2O_2 neben Weinsäure, die unter diesen Bedingungen langsam angegriffen wird, mit Permanganat titrieren. Das Verfahren läßt sich aber bei unseren Oxydationsversuchen nicht anwenden, da die aus Weinsäure entstehenden Produkte, vor allem *Dioxymaleinsäure*, Permanganat bereits bei 0° rasch entfärben. Auch die jodometrische Bestimmung des Hydroperoxyds gab keine ganz genauen, sondern stets etwas zu niedrige Werte, da Dioxymaleinsäure auch schon in der Kälte Jod verbraucht. Die Titration mit Titantrichlorid erwies sich aber als geeignete Bestimmungsmethode. Es wurden demgemäß Weinsäure + Hydroperoxyd mit Permanganat, Hydroperoxyd allein in einer besonderen Probe mit $TiCl_3$ bestimmt.

Bei 30° ist auch die Wirkung des 3-wertigen Eisens noch so bedeutend, daß in saurer Lösung ($^n/_8$ auf Schwefelsäure) das in den späteren Ansätzen eingebrachte Hydroperoxyd bereits nach $^1/_2$ Minute völlig verbraucht war. Bei geringerer Konzentration, höherer Acidität und tieferer Temperatur trat jedoch die Überlegenheit des 2-wertigen Eisens mit voller Deutlichkeit hervor.

1. Versuchsreihe.

a) 5 ccm $^m/_1$-Weinsäure, 20 ccm $^n/_1$-H_2SO_4, 2 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz, 58 ccm Wasser.

b) 5 ccm $^m/_1$-Weinsäure, 20 ccm $^n/_1$-H_2SO_4, 2 ccm $^m/_{10}$-Eisenammonalaun, 58 ccm Wasser.

Digitized by Google

Zu a) und b) bei 0° je 5 ccm 2n-Hydroperoxyd. Pipettenproben zu 20 ccm. Es ist hier nur der H_2O_2-Verbrauch bestimmt. Anfangstiter für 20 ccm 20,7 $^n/_{10}$. Fe-Äquivalent 0,45 ccm $^n/_{10}$.

t	a	b
$^1/_2$ Min.	19,0	20,8
$4^1/_2$ „	17,2	20,7
$8^1/_2$ „	15,6	20,7
$12^1/_2$ „	13,8	20,8

2. Versuchsreihe.

5 ccm $^m/_1$-Weinsäure, 5 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz (+ 5 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4) bzw. 5 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun, 5 ccm $^n/_1$-H_2SO_4, dazu 75 bzw. 80 ccm Wasser und bei 0° je 5 ccm 2 n-H_2O_2. Pipettenproben zu je 10 ccm. In II sind statt 5 ccm 25 ccm $^n/_1$-H_2SO_4 zugegeben. Gesamtvolumen ebenfalls 100 ccm. Fe-Äquivalent 0,5 ccm $^n/_{10}$.

I					II				
t	H_2O_2		Weinsäure		*t*	H_2O_2		Weinsäure	
	a	b	a	b		a	b	a	b
0	10,8	10,8	53,8	53,8	0	10,3	10,3	53,8	53,8
$^1/_2$ Min.	3,85	10,35	47,85	53,5	$^1/_2$	5,9	10,24	52,0	53,7
$1^1/_2$ „	0,70	10,1	47,1	53,5	$1^1/_2$	5,0	10,2	51,8	53,9
$2^1/_2$ „	0	9,8	45,1	53,5	$2^1/_2$	4,0	10,2	51,2	53,7
$3^1/_2$ „	0	9,5	45,0	53,9	$3^1/_2$	3,1	10,2	50,3	53,8
$4^1/_2$ „	0	9,2	44,9	53,9	$4^1/_2$	2,3	10,2	50,1	54,0
Abnahme von 0—$^1/_4$ Min.	6,95	0,45	5,95	0,5		4,4	0,06	1,8	0
Abnahme von $^1/_2$—$4^1/_2$ Min.	10,80	1,60	8,9	0		8,0	0,1	3,7	0

III					IV		
t	H_2O_2		Weinsäure		*t*	H_2O_2	Weinsäure
0	9,46	9,5	53,8	63,1	0	9,5	51,9
$^3/_4'$	4,2	3,2	50,8	58,4	$^1/_4'$	6,9	49,8
1,5′	1,8	0,4	48,2	55,0	$1^1/_4'$	5,45	48,75
2,5′	0,4	0	47,8	54,3	$2^1/_4'$	4,2	47,9
					$3^1/_4'$	2,7	47,5
					$4^1/_4'$	1,75	46,05

III und IV bilden die Wiederholung von Ia und IIa.

Digitized by Google

Ein gleichartiger Ansatz wie Ia diente zur Bestimmung des entstandenen CO_2, das mit Stickstoff aus der ungeteilten Reaktionslösung nach Verbrauch des Hydroperoxyds — 3 Minuten nach Beginn des Versuchs — in Barytwasser geleitet wurde. Es wurden 0,0554 g CO_2 bestimmt.

Wenn man annimmt, daß die Kohlensäure aus der Weinsäure über die Stufe der Dioxymaleinsäure hervorgeht, daß also 4 Äquivalente H_2O_2 zur Bildung von einem Mol CO_2 verbraucht werden, so wurden rund 50 Proc. des verbrauchten Hydroperoxyds für diesen Reaktionsverlauf

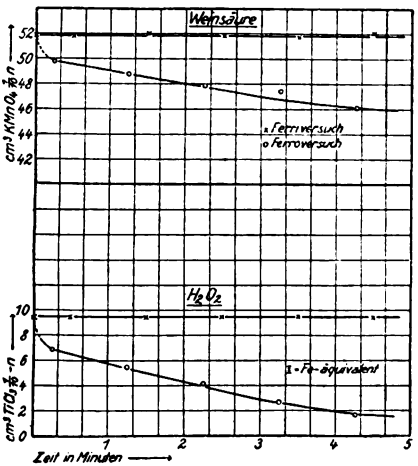


Fig. 8.

beansprucht. Eine Titration der gebildeten Dioxymaleinsäure mit $^n/_{10}$-$FeCl_3$ (vgl. S. 31) führte in zwei übereinstimmenden Versuchen zu 50 Proc. der eingesetzten Weinsäure. Alles in allem lassen diese Versuche wieder den großen Unterschied in der Wirkungsweise von Fe^{II} und Fe^{III} erkennen, gleichzeitig auch den primären Oxydationsstoß, der vom 2-wertigen Eisen ausgeübt wird. Dies ist klar aus Fig. 8 zu ersehen.

Abhängigkeit der Fe^{II}-Wirkung vom p_H.

Die Eisenkonzentration wurde gegenüber der in den bisherigen Versuchen auf $^1/_5$ erniedrigt zur Gewinnung eines ausreichenden Meßbereichs. Fe-Äquivalent 0,1 ccm $^n/_{10}$.

Digitized by Google

Ansätze:

A	B	C	D
5 ccm $^{m}/_{1}$-Weinsäure	5 ccm $^{m}/_{1}$-Weinsäure	5 ccm $^{m}/_{1}$-Weinsäure	5 ccm $^{m}/_{1}$-Weinsäure
5 ccm n-H_2SO_4	1 ccm n-KOH	9,9 ccm n-KOH	11,15 ccm n-KOH
84 ccm H_2O	88 ccm H_2O	79,1 ccm H_2O	77,85 ccm H_2O
1 ccm $^{m}/_{10}$-$FeSO_4$	desgl.	desgl.	desgl.
dazu bei 0° 5 ccm 2 n-H_2O_2	desgl.	desgl.	desgl.
p_H < 1,0	2,4	5,8	7,0

Pipettenproben 2 mal je 10 ccm. H_2O_2 wurde in diesem Fall jodometrisch, die Summe von H_2O_2 + Weinsäure mit $^{n}/_{10}$-$KMnO_4$ bestimmt. Die Differenz ist Weinsäure.

t	H_2O_2				Weinsäure			
	A	B	C	D	A	B	C	D
0	10,0	10,0	10,0	10,0	53,2	53,2	53,2	53,2
15″	9,1	9,1	9,0	9,8	52,6	52,2	52,4	52,7
30″	9,1	8,7	8,0	9,8	52,1	52,0	51,8	52,9
60″	8,85	8,4	6,3	9,8	50,85	51,8	51,0	53,1
2′	8,5	7,0	4,6	9,7	50,5	51,0	49,8	53,2
5′	7,8	3,6	2,0	9,7	49,8	47,8	47,3	53,2

Siehe dazu die übersichtliche Darstellung in Fig. 9.

Ebenso wie bei der Glykolsäure wird auch hier ein Maximum beobachtet, das im mäßig sauren Bereich liegt (B und C). Höhere Acidität setzt die Reaktionsgeschwindigkeit herab (A), im neutralen Medium (D) wird sie außerordentlich klein. Das bedeutet wohl, daß der Fe^{II}–Weinsäurekomplex, in dem das Eisen aktivierend wirkt, bei steigender $H^{\cdot}$-Konzentration nach und nach zerfällt, und daß im Alkalisalz dieses Komplexes das Eisen — das in Lösung bleibt! — aus denselben Gründen wie bei der Glykolsäure wegen des rascheren Überganges in Fe^{III} inaktiv wird.

Nach Verbrauch des Hydroperoxyds wird in allen Versuchen nur 2-wertiges Eisen angetroffen.

Digitized by Google

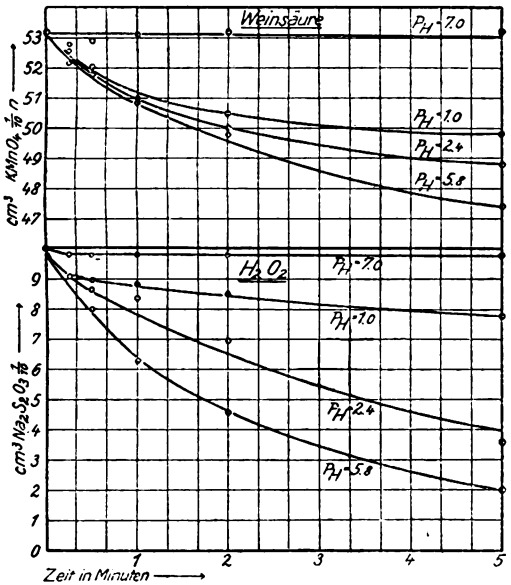


Fig. 9.

Bei der Schleimsäure ergaben sich ähnliche Verhältnisse.

Die analytische Bestimmung erfolgte wieder mit $^n/_{10}$-Permanganat, von dem 18 Äquivalente pro Mol verbraucht werden. Kontrollen: 185 und 184 ccm für 10 ccm $^m/_{10}$-Schleimsäure.

Ansätze: 50 ccm $^m/_{10}$-Natriummucatlösung, dazu 5 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz + 5 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 (a) bzw. 5 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun (b), ferner 85 bzw. 90 ccm Wasser und schließlich bei 0° im Thermostaten je 5 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung. Pipettenproben je 2 × 15 ccm. In der einen wurde H_2O_2 jodometrisch, in der anderen H_2O_2 + Schleimsäure oxydiometrisch bestimmt. Fe-Äquivalent 0,5 ccm $^n/_{10}$.

t	H_2O_2		Schleimsäure	
	a	b	a	b
0	10,2	10,2	101,0	101,0
$^1/_2'$	5,0	10,2	96,5	100,3
1′	4,4	10,15	95,6	100,6
$1^1/_2'$	3,7	10,2	94,8	103,3
2′	3,0	10,2	94,5	103,3
5′	2,5	10,2	94,0	101,3

Digitized by Google

Obwohl die Methode der Schleimsäurebestimmung an Genauigkeit zu wünschen übrig läßt, zeigt der eine Versuch, mit dessen Wiedergabe wir uns begnügen, die Gleichartigkeit der Reaktionsweise der beiden Polyoxy-dicarbonsäuren.

Dioxy-maleinsäure.

Die Ergebnisse, die an der Weinsäure gewonnen waren, forderten auch zur Untersuchung des Verhaltens dieser Säure gegen Hydroperoxyd und Eisensalze auf, die ja nach Fenton auf diesem Weg aus der Weinsäure dargestellt wird. Die Tatsache, daß Weinsäure unter den hier angewandten Bedingungen von H_2O_2 bei Gegenwart von Fe^{III} sehr langsam, bei Gegenwart von Fe^{II} jedoch äußerst rasch oxydiert wird, haben wir im Einklang mit der Auffassung von Fenton, die wir quantitativ geprüft haben, darauf zurückgeführt, daß das Produkt des ersten Stoßes, eben die Dioxymaleinsäure, das 3-wertige Eisen in weiterer eigener Oxydation immer wieder in das H_2O_2-aktive zweiwertige zurückverwandle.

Diese Angabe von Fenton, daß Dioxymaleinsäure von Fe^{III} direkt — ohne H_2O_2 — oxydiert wird, haben wir messend verfolgt. Die Reaktion geht mit so großer Geschwindigkeit vor sich, daß man Dioxymaleinsäure in wäßriger Lösung mit $^m/_{10}$-Eisen-(III)-chlorid titrieren kann.

20 ccm, die 14,94 ccm $^n/_{10}$-NaOH zur Neutralisation verbrauchten, reduzierten in schwefelsaurer Lösung bei 2 Versuchen 14,5 und 15,5 ccm $^m/_{10}$-$FeCl_3$. Man fügte 20 ccm $FeCl_3$-Lösung zu und titrierte nach einigem Stehen den Überschuß mit $^n/_{10}$-Titantrichloridlösung zurück.

Versetzt man bei 0° eine mineralsaure wäßrige Lösung von Dioxy-maleinsäure mit der Hälfte der erforderlichen Fe^{III}-Menge, so ist schon nach 5 Sekunden mit Rhodanid kein 3-wertiges Eisen mehr nachweisbar.

Bei dieser unerwartet hohen Reaktionsgeschwindigkeit wird die empirisch von Fenton und seinen Mitarbeitern gefundene Maßnahme, die präparative Bereitung der Dioxymaleinsäure bei einem großen Überschuß an Weinsäure vor sich gehen zu lassen, in ihrer Nützlichkeit erklärt.

Digitized by Google

Man sollte nun glauben, daß beim Vergleich der aktivierenden Wirkung von Fe^{II} und Fe^{III}, so wie wir sie bisher vorgenommen haben, sich kein Unterschied zwischen den beiden Stufen herausstellen werde. Denn nachdem die Vermischung der Dioxymaleinsäurelösung mit dem Eisensalz erfolgt ist, hat man ja nach 15 Sekunden — so lange wurde mit der Zugabe des Hydroperoxyds gewartet — auch in dem Fe^{III}-Versuch so gut wie ausschließlich 2-wertiges Eisen. Das zugefügte Hydroperoxyd sollte demnach in beiden Fällen mit Lösungen reagieren, die nur dadurch voneinander unterschieden sind, daß in der einen die dem Fe^{III}-Äquivalent entsprechende Menge Dioxymaleinsäure, in den titrierten Proben etwa 7 Proc. der Gesamtmenge, weniger enthalten ist. Entgegen dieser Erwartung ergeben sich nicht unerhebliche Differenzen. Die Geschwindigkeit der Reaktion, gemessen an der Abnahme der H_2O_2-Konzentration, ist bei den Ansätzen mit Fe^{II} durchweg größer; der Unterschied liegt weit außerhalb der Grenze der Versuchsfehler.

Reine Dioxymaleinsäure wurde bei 40° möglichst rasch gelöst, die filtrierte Lösung brachte man sofort in Eiswasser. Die benutzten Lösungen waren etwa 0,04-molar. Zur titrimetrischen Bestimmung der Ausgangslösungen und des Umsatzes diente die Oxydation mit einem Überschuß von $^n/_{10}$-Permanganat, in gleicher Weise, wie sie für die Weinsäureanalyse beschrieben ist. 1 Mol Dioxymaleinsäure verbraucht 8 Äquivalente $KMnO_4$. Die oxydimetrische Gehaltsermittlung führte meist zu Werten, die um etwa 5 Proc. höher waren, als die acidimetrisch gefundenen. Dies rührt davon her, daß sich beim Auflösen die Spaltung der Säure in Glykolaldehyd und CO_2 nicht ganz vermeiden läßt. Dadurch wird der acidimetrische Titer herabgesetzt, der oxydimetrische jedoch nicht berührt. Kontrollbestimmungen mit der Oxydationsmethode gaben unter sich vorzügliche Übereinstimmung.

Die jodometrische Bestimmung des Hydroperoxyds gab zu Anfang zu niedrige Werte, scheinbar zu hohen H_2O_2-Verbrauch. Die Ursache dafür wurde in der Beobachtung gefunden, daß Dioxymaleinsäure auch in saurer Lösung Jod verbraucht. Wir haben deshalb das Hydroperoxyd mit Titantrichlorid (unter Stickstoff) titriert. Die Versuchsproben wurden in überschüssige mineralsaure $^n/_{10}$-$TiCl_3$-Lösung pipettiert, den Überschuß titrierte man mit $^n/_{10}FeCl_3$-

Digitized by Google

Lösung zurück. Indicator Rhodanid. Die Gefahr, daß hierbei noch vorhandene Dioxymaleinsäure durch Fe^{III} oxydiert werde, besteht deshalb nicht, weil Dioxymaleinsäure mit Ti^{IV} eine rote Komplexverbindung bildet, in der sie gegen den Angriff von Fe^{III} vollkommen geschützt ist. Dies wurde durch einen Kontrollversuch sichergestellt. Die Farbe dieses Komplexes hat bei den geringen Konzentrationen von Dioxymaleinsäure, die vorliegen, die Schärfe des Umschlags bei der Rücktitration nicht beeinträchtigt.

Versuch 1. 80 ccm Dioxymaleinsäurelösung (etwa 0,044-mol), 5 ccm 4 n-H_2SO_4, 5 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$ + 5 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 (a) bzw. 5 ccm $^m/_{10}$-$FeCl_3$ + 5 ccm H_2O (b), dazu bei 0° jeweils 5 ccm 2 n-H_2O_2. Pipettenproben gleichzeitig je 2 × 10 ccm zur Bestimmung von H_2O_2 und Dioxymaleinsäure; die Probe wurde jeweils in 50 ccm $^n/_{10}$-$KMnO_4$ + 20 ccm 4 n-H_2SO_4 eingegossen. Der Titerwert für die Säure entspricht dem $KMnO_4$-Äquivalent. Da 1 Mol zur völligen Oxydation bei der Titerstellung 8 Äquivalente $KMnO_4$ verbraucht, von Hydroperoxyd dagegen nur 2, so kommt auf den Ausgangstiter der Dioxymaleinsäure nur der 4. Teil von ccm $^n/_{10}$-H_2O_2 bei der Annahme, daß sie erheblich rascher angegriffen wird, als die Produkte ihrer primären Oxydation. Das Fe^{III}-Äquivalent von 0,5 ccm ist von den Werten der Reihe b abgezogen.

I

t	H_2O_2-Abnahme		Dioxymaleinsäure-Abnahme	
	a	b	a	b
0	9,4	9,4	27,2	27,2
0,5′	5,5	7,0	22,7	24,8
2,5′	4,85	6,9	21,6	24,6
4,5′	4,4	6,65	21,1	24,5
6,5′	4,15	6,4	20,75	24,5
13 ′	3,05	5,4	20,3	23,2

II

t	H_2O_2-Abnahme		Dioxymaleinsäure-Abnahme	
	a	b	a	b
0	9,55	9,5	27,2	27,2
0,5′	4,75	5,7	24,0	23,6
2,5′	4,05	5,4	23,5	23,0
4,5′	3,7	5,0	22,6	22,7
6,5′	3,05	4,7	21,2	22,0
13 ′	2,3	4,4	20,7	21,7

Digitized by Google

Tab. II gibt die Ergebnisse einer Reihe wieder, die ohne Zugabe freier 4 n-Schwefelsäure mit den angegebenen Konzentrationsverhältnissen durchgeführt war. Das Volumen wurde durch Wasser auf 100 ccm gebracht. Im Fe^{III}-Ansatz war das Hydroperoxyd *vor* der Eisenlösung zugefügt worden. Temperatur 0°.

In beiden Versuchsreihen ist der Umsatz bei Gegenwart von Fe^{II} größer.

Versuch 2. Hier wird gezeigt, daß dieser Unterschied auch bestehen bleibt, wenn die Fe^{III}-Lösung vor dem Hydroperoxyd der Dioxymaleinsäure zugefügt wird; nach 15 Sekunden brachte man das Hydroperoxyd in die Lösung (Reihe b). Ein paralleler Versuch (c) läßt erkennen, daß auch bei umgekehrter Reihenfolge — erst H_2O_2, dann Fe^{III} — sich die Reaktionsgeschwindigkeit nicht ändert. Reihe a stellt einen gleichzeitig durchgeführten Fe^{II}-Versuch dar. Der Ansatz ist derselbe wie bei Versuch 1, nur ist an Stelle der 4 n-Schwefelsäure dasselbe Volumen 1-n. zugesetzt. Temperatur 0°. Fe-Äquivalent 0,5 ccm $^n/_{10}$.

t	H_2O_2-Abnahme			Dioxymaleinsäure-Abnahme		
	a	b	c	a	b	c
0	9,4	9,4	9,4	27,0	27,0	27,0
30″	5,0	6,7	6,3	23,4	23,4	24,0
1′	4,6	6,5	6,0	22,0	23,0	23,4
2′	4,0	6,3	5,6	20,7	23,1	23,1
3′	3,4	6,0	5,4	20,4	23,0	23,0

Abgesehen von einigen Schwankungen, die durch Versuchsfehler bedingt sind, wird das Gesagte bestätigt.

Versuch 3. Ansatz wie unter 2. Um die Überlegenheit des Fe^{II} nochmals zu belegen, wird Versuch 2 mit

t	Abnahme von H_2O_2 + Dioxymaleinsäure	
	a	b
0	39,8	39,8
	> 9,7	> 8,4 (9,6 + 30,2)
15 ″	30,1	31,4
	> 5,5	> 3,1
2,5′	24,6	28,3
	> 2,1	> 0,6
5 ′	22,5	27,7
	> 1,5	> 0,7
10 ′	21,0	26,0
		> 0,9
15 ′	21,0	25,1

Digitized by Google

anderen Meßzeiten wiederholt. Es werden durch bloße Permanganattitration die jeweils noch vorhandenen Reaktionskomponenten summarisch bestimmt.

Bei a ist das gesamte Hydroperoxyd nach weniger als 10 Minuten verbraucht, die Titerabnahme beträgt 18,8 ccm, anstatt 19,2. Der Gesamttiter von b hat nach 15 Minuten erst um 13,7 ccm abgenommen.

Es ist nicht der primäre Oxydationsstoß, der den rascheren Umsatz in den Fe^{II}-Versuchen bedingt.

Nachdem je $^1/_5$ der Stammlösungen mit dem Titer 18,7 ccm $^n/_{10}$-$KMnO_4$ für H_2O_2 und 62,3 für Dioxymaleinsäure nach 2 und nach 6 Sekunden unter möglichst gleichen Bedingungen in je 100 ccm saure $^n/_{10}$-Permanganatlösung eingegossen waren, erwiesen sich nach dem Zurücktitrieren verbraucht:

in a (Fe^{II}-Versuch) nach 2″ 4,0, in b (Fe^{III}) 3,5 ccm $^n/_{10}$,
„ a „ 6″ 6,5, „ b (Fe^{III}) 5,6 „ $^n/_{10}$.

Durch besondere Prüfung haben wir uns überzeugt, daß in unseren Lösungen nach dem Zusammenbringen von Dioxymaleinsäure mit der Fe^{III}-Lösung nach 12 Sekunden kein 3wertiges Eisen mehr enthalten ist. Das für die Lösungen benutzte Wasser war zuvor ausgekocht. In den Zeiten von 12″, 30″, 45″, 1′, 2½′, 5′ wurden je 5 ccm der üblichen Lösung unter Einleiten von CO_2 zu einer Mischung von 2 ccm $^m/_{10}$-$K_4Fe(CN)_6$, 5 ccm 4 n-H_2SO_4 und 38 ccm H_2O gegeben. Der schwache grünliche Ton, der auftrat, war derselbe, den eine Lösung von 0,25 ccm $^m/_{10}$- reinem Eisen-(II)-sulfat erzeugte.

Es ist uns lange Zeit nicht gelungen, eine Erklärung für die verschiedene Oxydationsgeschwindigkeit der Dioxymaleinsäure bei Anwendung von Fe^{II} oder Fe^{III} zu finden; nach allem, was wir festgestellt haben, war ein gleichartiger Reaktionsverlauf zu erwarten. Wir haben nun in diesen Versuchen ausnahmsweise das Eisen-(III)-*chlorid*, das wir auch für die Titrationen brauchten, verwendet. Als wir zum Eisenammoniakalaun zurückkehrten, verlief nun die Reaktion für beide Eisenstufen genau gleichartig.

Die Ansätze sind wieder die gleichen wie in Versuch 1; nur ist 1 n- statt 4 n-H_2SO_4 verwendet und in b $FeCl_3$ durch das Fe^{III}-Ammoniumdoppelsalz ersetzt. Bestimmung des H_2O_2 mit $TiCl_3$, von H_2O_2 + Dioxymaleinsäure mit Permanganat.

Digitized by Google

t	H_2O_2				Dioxymaleinsäure			
	a		b		a		b	
0	—[1])	9,7	—[1])	9,7	—[1])	31,0	—[1])	31,0
15″	3,75	4,25	4,2	4,7	36,8	26,3	36,7	26,2
75″	2,75	3,25	3,3	3,8	35,7	25,2	35,2	24,7
135″	2,1	2,6	2,3	2,8	34,6	24,2	34,5	24,1
195″	1,6	2,1	1,7	2,2	33,8	23,3	33,9	23,4
255″	1,15	1,65	1,2	1,7	33,7	23,1	33,8	23,2

Die beiden Reihen laufen vollständig parallel. Der Umsatz an Dioxymaleinsäure entspricht durchaus dem H_2O_2-Verbrauch; eine Katalasewirkung tritt nicht meßbar hervor.

Es wurde nun noch weiter gezeigt, daß, wenn man für *beide* Reihen die Eisen*chloride* verwendet, der Reaktionsverlauf in beiden Reihen im gleichen Maße verzögert wird.

Ansätze wie oben, nur statt der Eisenammoniumsalze Fe-(II) und (III)-chlorid. Die bestimmten Werte sind direkt mit denen von oben vergleichbar, da dieselben Lösungen verwendet wurden. In einer dritten Reihe (c) ist Fe^{III}-Ammoniumalaun als Überträger benutzt, gleichzeitig aber sind 1,5 ccm n-H_2SO_4 durch die gleiche Menge n-HCl ersetzt.

t	H_2O_2			Dioxymaleinsäure		
	a	b	c	a	b	c
0	9,7	9,7	9,7	31,0	31,0	31,0
15″	5,25	5,3	5,7	27,2	27,1	27,9
75″	4,9	4,7	5,2	27,1	26,7	27,6
135″	4,5	4,25	4,9	26,6	26,3	26,6
195″	4,2	4,0	4,5	25,9	26,0	26,3
255″	4,0	3,85	4,1	25,9	25,9	26,2

Auf Grund dieser Versuche ist es nicht gleichgültig, mit welchem Anion, ob mit SO_4'' oder Cl′ das Eisen verbunden ist, wenn es peroxydatisch wirksam sein soll. Daß ein so deutlicher Unterschied zwischen Sulfat und Chlorid in der an sich stark schwefelsauren Reaktionslösung auftritt, ist auffallend. Er beweist einmal, daß die katalytische Wirkung gegenüber dem Hydroperoxyd nicht an das

[1]) Anfangstiter versehentlich nicht bestimmt.

Digitized by Google

Eisenion gebunden ist, vielmehr an einen Eisenkomplex, zum zweiten, daß hier sehr feine Unterschiede in der Art der Komplexbindung eine deutliche Rolle spielen. Die Neigung des dreiwertigen Eisens zur Komplexbildung mit Chlor ist ausgesprochener als die mit dem Schwefelsäurerest. Man wird annehmen dürfen, daß deshalb bei Gegenwart von Cl-Ionen das Eisen offenbar auf Grund eines Gleichgewichts teilweise verhindert wird, in den die Aktivierung vermittelnden Komplex mit der Dioxymaleinsäure einzutreten.

Da diese Verhältnisse für das Wesen der Eisenkatalyse nicht belanglos erscheinen, haben wir die ausführlichen experimentellen Belege gebracht.

Die Reaktion der Ketosäuren.

Brenztraubensäure.

Da Brenztraubensäure an sich schon durch Hydroperoxyd rasch oxydiert wird (Holleman), wurden orientierende Versuche über den Einfluß des Eisens angestellt, gleichzeitig auch darüber, ob sich zum Zweck der Messung die Geschwindigkeit der Einwirkung in saurer Lösung vermindern ließe.

Je 2 ccm $^n/_{10}$-Brenztraubensäure und 10 ccm $^n/_{10}$-H_2O_2 wurden, einmal allein, dann in drei Ansätzen mit jeweils 1 ccm $^m/_{100}$-Eisenalaun und abnehmenden Mengen von HCl im Thermostaten auf 20° gehalten, nachdem in allen Versuchen mit Wasser auf 15 ccm aufgefüllt war. Von Zeit zu Zeit wurde 1 ccm entnommen, mit 3 ccm $^n/_{10}$-Jodlösung, hierauf mit 0,8 ccm $^n/_1$-NaOH versetzt, zur Prüfung auf noch vorhandene Brenztraubensäure. Die Zeit, nach der keine Trübung durch Jodoform mehr beobachtet wurde, die Säure also praktisch umgesetzt war, erwies sich recht verschieden. In dem leeren Versuch dauerte es 120 Minuten, in dem Versuch mit Eisensalz + 1 ccm $^n/_{100}$-HCl 4,5, desgl. mit 1 ccm $^n/_{10}$ 6,5, dagegen mit Eisen + 1 ccm $^n/_1$-HCl 40 Min.

Eisen beschleunigt demnach die Oxydation der Brenztraubensäure durch Hydroperoxyd sehr bedeutend (etwa um das 30fache), steigende Acidität der Reaktionslösung verlangsamt den Prozeß.

Exaktere Ergebnisse liefern die folgenden kinetischen Versuche, in denen nach bestimmten Zeiten in entnommenen Proben der Umsatz durch Bestimmung der noch vorhandenen Reaktionsteilnehmer festgestellt wurde.

Digitized by Google

Brenztraubensäure läßt sich in schwefelsaurer Lösung mit Permanganat rasch und genau bestimmen, wenn man die Lösung mit einem kleinen Überschuß des Oxydationsmittels einige Minuten bei 30—40° hält und hierauf in der Kälte mit $^n/_{10}$-H_2O_2-Lösung zurücktitriert. Auch die Methode der Bestimmung mit Jod und Alkali[1]) fanden wir geeignet.

Durch die beiden Methoden wird Brenztraubensäure + H_2O_2 erfaßt. In einer besonderen Probe mußte daher das Hydroperoxyd jeweils in saurer Lösung jodometrisch bestimmt werden.

Es werden je zwei Versuchsreihen mit Fe^{II} und Fe^{III} wiedergegeben, in denen nach verschiedenen Zeiten der Umsatz geprüft wurde.

a) Mit Fe^{II}. 20 ccm $^n/_{10}$-Brenztraubensäure, 60 ccm $^n/_{10}$-H_2O_2, 10 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz, 20 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, dazu 40 ccm Wasser. Die Lösungen wurden getrennt auf 0° abgekühlt, diejenige des Hydroperoxyds zu dem Gemisch der übrigen gegeben und das Ganze bei 0° gehalten. Nach den angegebenen Zeiten wurden gleichzeitig 20 und 10 ccm mit der Pipette entnommen und zur Analyse gebracht. Fe-Äquivalent 1,33 ccm $^n/_{10}$.

1.

t	H_2O_2	H_2O_2 + Brenztr.	Brenztr.	Abnahme	
				H_2O_2	Brenztr.
0′	7,71	13,02	5,31	—	—
1′	4,47	8,83	4,36	3,24	0,95
2′	4,27	8,20	3,93	3,44	1,38
3′	4,05	7,62	3,57	3,66	1,74
4′	3,87	7,34	3,47	3,84	1,84
5′	3,77	7,12	3,35	3,94	1,96

2.

t	H_2O_2	H_2O_2 + Brenztr.	Brenztr.	Abnahme	
				H_2O_2	Brenztr.
0′	7,71	13,02	5,31	—	—
3′	4,05	7,78	3,73	3,66	1,58
6′	3,57	6,78	3,21	4,14	2,10
9′	3,27	6,18	2,91	4,44	2,40
12′	3,07	5,64	2,57	4,64	2,74
15′	2,89	5,28	2,39	4,82	2,92

[1]) Wieland u. Wingler, A. 436, 233 (1924). Hier ist infolge eines Versehens die Alkalikonzentration nicht richtig angegeben; statt mit $^n/_1$- muß man mit 5n-NaOH alkalisch machen.

Digitized by Google

b) Mit Fe^{III}. Ansatz wie unter a. 10 ccm $^m/_{10}$-Eisenammoniumalaun-Lösung, 10 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, 50 ccm Wasser.[1])

1.

t	H_2O_2	H_2O_2 + Brenztr.	Brenztr.	Abnahme	
				H_2O_2	Brenztr.
0′	7,71	13,02	5,31	—	—
1′	7,03	12,32	5,29	0,68	0,02
2′	6,71	11,52	4,81	1,00	0,50
3′	6,43	10,83	4,40	1,28	0,91
4′	6,13	10,22	4,09	1,58	1,22
5′	5,88	9,58	3,70	1,83	1,61

2.

t	H_2O_2	H_2O_2 + Brenztr.	Brenztr.	Abnahme	
				H_2O_2	Brenztr.
0′	7,71	13,02	5,31	—	—
3′	6,45	10,56	4,11	1,26	1,20
6′	5,83	9,26	3,43	1,88	1,88
9′	5,35	8,39	3,04	2,36	2,27
12′	5,07	7,75	2,68	2,64	2,63
15′	4,73	7,08	2,35	2,98	2,96

In nahezu neutraler Lösung verläuft die Reaktion erheblich schneller.

	a)	b)
$^n/_{10}$-Brenztraubensäure	20 ccm	20 ccm
$^n/_{10}$-NaOH	18 „	13 „
H_2O	2 „	7 „
$^m/_{10}$-Mohrsches Salz	5 „	5 „ $^n/_{10}$-Eisenalaunlös.

Dazu je 5 ccm 2n-H_2O_2 bei 0°. Pipettenproben zu je 2 × 5 ccm. H_2O_2 + Brenztraubensäure wurden jodometrisch bestimmt, indem die 5-ccm-Probe zu 30 ccm $^n/_{10}$-Jodlösung gefügt, sofort 10 ccm 5n-NaOH hinzugegeben und nach 30 Minuten mit 15 ccm 4n-H_2SO_4 angesäuert und mit Thiosulfat zurücktitriert wurde. Fe-Äquivalent 0,5 ccm $^n/_{10}$.

[1]) Die Brenztraubensäurelösung darf nicht längere Zeit mit der Fe^{III}-Lösung stehen bleiben. Wenn dies geschieht, wird die Brenztraubensäure anscheinend durch Kondensation verändert; die Geschwindigkeit der Oxydation durch H_2O_2 vermindert sich, der Permanganattiter der nur mit Fe^{III} versetzten Lösung nimmt zu.

Digitized by Google

t	H_2O_2		Brenztraubensäure	
	a	b	a	b
0	9,3	9,3	11,8	11,8
$^1/_2$	7,0	8,1	8,0	8,5
$1^1/_2$	6,7	7,7	6,7	7,4
$2^1/_2$	6,4	7,4	5,5	6,1
$3^1/_1$	6,15	7,15	5,05	5,35
$4^1/_2$	6,0	6,95	4,0	4,75
Gesamtabnahme	3,3	2,35	7,8 (2,6)	7,05 (2,35)

Da bei der jodometrischen Bestimmung der Brenztraubensäure 6 Äquivalente Jod pro Mol verbraucht werden, sind die Differenzwerte zur Erreichung des H_2O_2-Äquivalents durch 3 zu dividieren; die eingeklammerten Zahlen stellen diese Werte dar. Man sieht, daß im Fe^{II}-Versuch (a) zu Anfang eine merkliche Katalasewirkung einsetzt, daß aber im übrigen die beiden Reihen durchaus gleichartig verlaufen. Vgl. dazu auch die graphische Darstellung in Fig. 10.

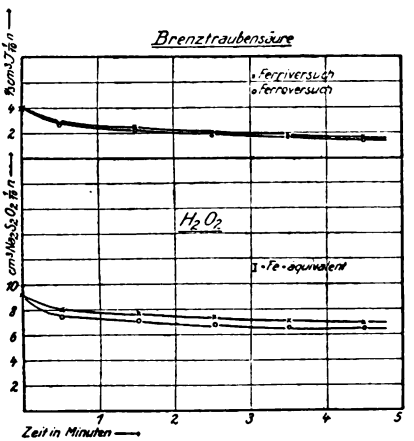


Fig. 10.

Die Beschleunigung der Oxydation durch Fe^{III} ist nicht darauf zurückzuführen, daß, analog wie bei Dioxymaleinsäure, Fe^{III} an sich schon oxydierend wirkt und dabei zu Fe^{II} reduziert wird. Die nachstehenden Versuche zeigen, daß unter den von uns gewählten Bedingungen diese Reaktion so langsam eintritt, daß sie keine Rolle spielen kann.

Das gebildete Fe^{II} wurde, wie auf S. 9 angegeben, colorimetrisch bestimmt.

In drei Ansätzen wurden je 5 ccm n-Brenztraubensäurelösung,

Digitized by Google

5 ccm n-H_2SO_4 bei 0° mit so viel Wasser vermischt, daß das Gesamtvolumen 40 ccm betrug. Der Fe^{III}-Zusatz betrug 1 (A), 2 (B) und 5 ccm (C) $^m/_{10}$-Eisenalaunlösung. Pipettenproben zu je 5 ccm.

t	Fe^{II} (in ccm $^m/_{100}$)		
	A	B	C
30″	0	0	0,005
60″	0	0,005	0,01
2′	0	0,01	0,02
5′	0	0,01	0,05
10′	0	0,015	0,07
15′	0	0,02	0,1

Bei der ziemlich bedeutenden Eisenkonzentration in C sind nach 15 Minuten erst 1,6 Proc. Fe^{II} entstanden.

Einfluß wechselnder Eisenkonzentration.

	A	B	C	D	E
ccm m-Brenztraubensäure	5	5	5	5	5
n-H_2SO_4	5	5	5	5	5
H_2O	35	34	33	30	25
$^m/_{10}$-Eisenalaun	—	1	2	5	10

Hinzugefügt wurden jeweils 5 ccm 2n-H_2O_2. Temp. 0°. Pipettenproben je 2 × 5 ccm zur Bestimmung von H_2O_2 und H_2O_2 + Brenztraubensäure, wie angegeben. Das bei der H_2O_2-Bestimmung mittitrierte Fe^{III} ist, wie immer, berücksichtigt, d. h. abgezogen.

t	H_2O_2					Brenztraubensäure				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
0	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	27,6	27,6	27,6	27,6	27,6
15″	9,6	9,5	9,0	7,45	6,9	27,6	27,0	25,5	23,0	20,0
3′	9,6	8,25	7,3	6,0	4,9	27,7	22,65	19,2	18,0	14,6
6′	9,6	7,35	6,5	5,05	4,05	27,5	19,05	16,1	13,25	10,1
9′	9,6	6,9	5,9	4,55	3,35	27,5	15,8	13,0	9,65	7,4
12′	9,6	6,5	5,5	4,3	3,1	27,6	14,7	12,3	9,5	6,5
Gesamtverbrauch	0	3,1	4,1	5,3	6,5	0	12,9 (4,3)	15,3 (5,1)	18,1 (6,0)	21,1 (7,0)[1]

[1]) Vgl. S. 40.

Digitized by Google

Die Reaktionsgeschwindigkeit geht der Fe^{III}-Konzentration proportional. Dies zeigen die H_2O_2-Werte recht deutlich. Greift man Zeiten gleichen Umsatzes aus der Tabelle heraus, so ist ihr Produkt mit der Fe-Konzentration ungefähr konstant. Die Umsatzwerte für Brenztraubensäure stimmen weniger gut. Daran trägt zum Teil die nicht ganz scharfe analytische Methode die Schuld.

Bei Phenylbrenztraubensäure liegen die Verhältnisse ganz ähnlich. Fe^{II} und Fe^{III} wirken im großen und ganzen gleichartig. Wir geben das Protokoll einer Versuchsreihe wieder.

Je 20 ccm $^n/_{10}$-phenylbrenztraubensaures Na, 5 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz (a) bzw. 5 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun + 5 ccm $^n/_{10}$-NaOH (b), mit Wasser auf jeweils 95 ccm aufgefüllt und bei 0° je 5 ccm 2n-H_2O_2 zugegeben. Fe-Äquivalent 0,5 ccm $^n/_{10}$.

Bestimmung der Säure mit Jod in alkalischer Lösung wie bei der Brenztraubensäure; es werden 4 Äquivalente Jod verbraucht; die Umsatzwerte sind daher durch 2 zu dividieren, damit vergleichbare Äquivalente erhalten werden.

t	H_2O_2		Säure	
	a	b	a	b
0	9,3	9,3	8,1	8,1
30″	6,3	7,8	5,4	5,9
$1^1/_2'$	6,0	6,85	4,7	3,75
$2^1/_2'$	5,6	6,5	4,2	2,8
$3^1/_2'$	5,45	6,3	3,95	2,6
$4^1/_2'$	5,3	6,15	3,7	2,35

Acetessigester.

Hier zeigen sich ähnliche Verhältnisse wie bei der Weinsäure und wie bei der Salicylsäure, die später behandelt ist. Der Einfluß des dreiwertigen Eisens ist äußerst gering, der des zweiwertigen bedeutend im ersten Angriff und noch nachhaltig im weiteren Verlauf. Ob die beiden Gleichgewichtsformen oxydiert werden, oder ob nur die Enolform, können wir nicht sagen, auch haben wir die Produkte der Oxydation nicht näher untersucht. Wir geben vier Paare

Digitized by Google

von Versuchsreihen — je mit Fe^{II} und Fe^{III} — wieder, in denen die Hydroperoxydkonzentration zunimmt. Gemessen wurde nur die Abnahme des Hydroperoxyds, und zwar jodometrisch, indem nach bestimmten Zeiten je 5 ccm der Lösung in angesäuerte Kaliumjodidlösung pipettiert wurden. Die Geringfügigkeit der Katalasewirkung wurde in der Schüttelbirne manometrisch festgestellt. Das verbrauchte Hydroperoxyd hat also im wesentlichen oxydierend gewirkt.

Das Gesamtvolumen der acht verschiedenen Reaktionslösungen betrug 40 ccm. Sie enthielten sämtliche 20 ccm $^m/_5$-wäßriger Acetessigsäureäthylesterlösung, 5 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz + 5 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 (a) bzw. 5 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun (b), dazu kam jeweils so viel Wasser, daß mit dem verschiedenen Zusatz von H_2O_2-Lösung überall das Volumen von 40 ccm erreicht wurde. Pipettenproben stets 5 ccm. Fe-Äquivalent 0,65 ccm $^n/_{10}$.

A B C D

Temperatur 20°. H_2O_2-Zusatz (ccm 2n-): 1 2 5 10.

t	A		B		C		D	
	H_2O_2		H_2O_2		H_2O_2		H_2O_2	
	a	b	a	b	a	b	a	b
0	2,55	2,55	4,85	4,85	11,65	11,65	23,15	23,15
15″	0,55	2,55	2,85	4,85	9,85	11,55	20,90	23,15
30″	0,45	—	2,75	—	9,30	—	20,85	—
45″	0,35	2,55	2,65	4,85	9,25	11,55	20,85	23,0
1′	0,25	—	2,55	—	9,20	—	20,85	—
2′	0,2	2,55	2,25	4,75	9,05	—	20,85	22,95
5′	0,1	—	1,4	—	8,2	11,55	20,15	—
10′	0,05	2,50	0,15	4,75	6,35	11,55	19,05	22,90

Die Passivität von Fe^{III} ist überall klar ersichtlich (b-Stäbe).

Der erste Oxydationsstoß ist in allen vier Reihen beim zweiwertigen Eisen scharf ausgeprägt und trotz der Verschiedenheit der H_2O_2-Konzentration stets ungefähr gleich stark, nämlich bei:

	A	B	C	D
ccm $^n/_{10}$	2,0	2,0	2,3	2,25
in Proc. des Gesamtumsatzes	78,5	41,3	19,75	9,75

Das Ausmaß des primären Effekts ist also bei gleicher Fe^{II}-Konzentration von derjenigen des Hydroperoxyds weit-

Digitized by Google

gehend unabhängig. Bemerkenswert ist ferner der weitere Verlauf der Reaktion. Man sieht, daß bis zum Ablauf der 2. Minute die Umsätze in der Reihe A und B und sogar C trotz der weit geringeren H_2O_2-Konzentration absolut größer sind als in D und daß sich dieses auffallende Verhältnis auch in der Folge noch fortsetzt. Dies weist darauf hin, daß die aktivierende Wirkung des zweiwertigen Eisens noch nicht zum Stillstand gekommen ist, obwohl selbst im Fall der geringsten H_2O_2-Konzentration (A) die dem zweiwertigen Eisen vierfach äquivalente Menge H_2O_2 sich in der Lösung befindet.

Unsere Vermutung, daß hier, ebenso wie bei der Glykolsäure das zweiwertige Eisen im Schutze eines Komplexes mit dem Substrat seine länger dauernde aktivierende Wirkung gegenüber dem Hydroperoxyd zu äußern vermöge, hat sich wie dort bestätigen lassen. Wir können mit derselben Methode, die bei der Glykolsäure zum Ziel geführt hat, nachweisen, daß während der ganzen Reaktionsdauer im Versuch A a Fe^{II}, und zwar in nicht geringer Konzentration neben Hydroperoxyd in der Lösung vorhanden ist.

t	H_2O_2	Fe^{II} in % (Anfangsmenge 0,66 ccm $^n/_{10}$-)
0	2,55	100
15″	0,55	10
30″	0,45	5
45	0,35	5
1′	0,25	5
2′	0,2	7
5′	0,1	14
10′	0,05	16

Die Fe^{II}-Konzentration fällt auf 5 Proc. der ursprünglichen, sie nimmt wieder langsam zu, nachdem das Hydroperoxyd verbraucht ist, infolge der spontanen Oxydationswirkung des gebildeten Fe^{III} auf die in der Lösung vorhandenen Oxydationsprodukte (nicht auf den Acetessigester selbst, in dessen Lösung mit Fe^{III} und H_2O_2 [Versuch A b]

Digitized by Google

erst nach 1 Stunde das Auftreten von Fe^{II} zu beobachten ist).

Lävulinsäure.

Eine vergleichende Versuchsreihe zeigt auch hier die Überlegenheit von Fe^{II} gegenüber Fe^{III}. Nach dem Übergang von Fe^{II} in Fe^{III} bleibt die Reaktion stehen.

Die Methode der quantitativen Bestimmung der Lävulinsäure mit Jod und Alkali[1]) gibt nur dann einigermaßen brauchbare Resultate, wenn man die $2^1/_2$fache Menge $^n/_2$-Jodlösung (statt 6 15 Äquivalente Jod) und mindestens das $1^1/_2$fache der $^n/_2$-Jodlösung an n-NaOH verwendet. Nach 15 Minuten wird angesäuert und das Jod zurücktitriert. Unter diesen Umständen hat das Verfahren keinen allgemeinen Wert, war aber für die vorliegende Bestimmung, wo nur geringfügige Konzentrationsänderungen der Lävulinsäure zu erwarten sind, anwendbar, aber auch hier keineswegs ideal.

Ansätze. a) 20 ccm $^n/_{10}$-Lävulinsäure, 13 ccm $^n/_{10}$-NaOH, 7 ccm H_2O, 5 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz.
b) 20 ccm $^n/_{10}$-Lävulinsäure, 18 ccm $^n/_{10}$-NaOH, 2 ccm H_2O, 5 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun.

Dazu kamen im Thermostaten bei 30° je 5 ccm 2n-H_2O_2-Lösung. Gesamtvol. 50 ccm. Pipettenproben zu je 5 ccm. In der einen wurde das noch vorhandene H_2O_2 nach dem Ansäuern jodometrisch bestimmt, in der anderen mit Alkali und Jod H_2O_2[2]) + Lävulinsäure. Fe-Äquivalent 0,5 ccm $^n/_{10}$.

t	H_2O_2		Lävulinsäure	
	a	b	a	b
0	9,9	9,9	9,0	9,0
30″	8,2	9,9	8,0	9,3
$1^1/_2$′	8,1	9,9	7,0	8,6
$2^1/_2$′	8,0	—	7,0	9,0
$3^1/_2$′	7,8	—	7,7	8,6
$4^1/_2$′	7,7	9,9	8,0	9,3

Die Reaktion der Aminosäuren.

Die katalytische Oxydation von Aminosäuren durch Hydroperoxyd bei Gegenwart von Eisensalzen ist von

[1]) Savarè, G. **36**, II, 344 (1906).

[2]) In der Abhandlung A. **436**, 249 (1924) war uns entgangen, daß das Verfahren, Hydroperoxyd mit Jod und Alkali zu bestimmen, bereits von E. Rupp (Arch. Pharm. **245**, 5 [1907]) angegeben war.

Digitized by Google

Neuberg[1]) qualitativ bereits ausgeführt worden. Dabei wird die Aminosäure unter Abspaltung von Ammoniak und Kohlendioxyd zum nächst niederen Aldehyd abgebaut:

$$R.CHNH_2.COOH \xrightarrow[+ H_2O]{- 2H} R.CHO + NH_3 + CO_2.$$

Wir haben die Reaktion mit Fe^{II} und Fe^{III} vergleichend messend verfolgt an den Beispielen des Glykokolls, des Alanins, Histidins und zweier phenolischer Aminosäuren. Auch hier wurde nicht nur die zeitliche Abnahme der H_2O_2-Konzentration bestimmt, sondern gleichzeitig auch die des Substrats; die beobachteten Unterschiede entsprachen der Katalasewirkung, die namentlich beim Alanin einen viel weiteren Umfang annimmt als bei den Oxysäuren.

Die Bestimmung des Alanins mit heißem Permanganat gab keine brauchbaren Werte. Daher wurde der Umsatz an Aminosäure jeweils an dem gebildeten Ammoniak gemessen, das aus Proben nach Zugabe von MgO in $^n/_{10}$-HCl destilliert wurde. Die Oxydation geht zum Teil über die Stufe des Aldehyds hinaus zur Säure. Da wir dies nicht berücksichtigen, sind unsere Zahlen für die umgewandelte Aminosäure zu niedrig. Es kommt indessen vor allem auf den Vergleich der beiden Eisenstufen an, so daß auf die Kenntnis des absoluten Aminosäure-Umsatzes verzichtet werden kann.

Glykokoll.

Die peroxydatische Wirkung der beiden Fe-Stufen ist hier gering, die katalatische dagegen ziemlich bedeutend.

Ansätze A. 15 ccm m-Glykokollösung, 3 ccm n-H_2SO_4, 5 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz + 5 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 (a) — im Parallelversuch mit Fe^{III} 5 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun (b) — beide Lösungen mit Wasser auf 35 ccm gebracht. Bei 29° im Thermostaten zu jeder Mischung 15 ccm 2n-H_2O_2 gegeben. Pipettenproben zu 10 ccm nach $1^1/_2$, 12 und 30 Minuten. Fe-Äquivalent 0,5 ccm $^n/_{10}$.

---

[1]) Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 2, 238 (1902); Bio. Z. 20, 531 (1909); vgl. auch Dakin, J. Biol. Chem. 4, 63 (1909).

Digitized by Google

t	H_2O_2		Glykokoll umges.[1])	
	a	b	a	b
0	58,1	58,1	0	0
$1^1/_2'$	52,0	55,4	1,2	0,9
12′	48,3	50,0	1,4	1,4
30′	43,5	45,6	1,8	1,8

Auch hier ist die zu Anfang einsetzende verstärkte Oxydationswirkung im Fe^{II}-Versuch deutlich erkennbar.

Bei etwas geringerer Acidität ($p_H = 3{,}5$) zeigt sich eine deutlich überlegene Katalasewirkung des zweiwertigen Eisens; die Oxydationswirkung ist ebenfalls recht gering. Hier wurde auf die umständliche Substratbestimmung verzichtet. Die Versuche mit Fe^{II} und Fe^{III} wurden jeweils zweifach ausgeführt; in einem Ansatz wurde die H_2O_2-Abnahme jodometrisch bestimmt, der entbundene Sauerstoff wurde in einer kleinen Schüttelbirne mit angeschlossenem Manometer volumetrisch gemessen. Die Differenz der so erhaltenen Werte für H_2O_2 kommt der Oxydation des Glykokolls zu.

Ansätze B. Je 10 ccm m-Glykokollösung und 10 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, dazu 5 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$ + 5 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 (a) bzw. 5 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun + 5 ccm H_2O (b). Schließlich bei 22° im Thermostaten je 10 ccm 2n-H_2O_2. Pipettenproben zu je 5 ccm. Unter H_2O_2 (volumetr.) findet sich das durch Katalasewirkung zersetzte Hydroperoxyd; der abgelesene Sauerstoff ist in ccm $^n/_{10}$-H_2O_2 umgerechnet. Fe-Äquivalent 0,63 ccm $^n/_{10}$.

t	H_2O_2 (jodometr.)		H_2O_2 (volumetr.)	
	a	b	a	b
0	22,9	22,9	0	0
15″	21,6	22,9	0,4	0,1
3′	21,2	22,7	1,2	0,4
6′	20,8	22,5	1,6	0,7
9′	20,4	22,0	2,0	1,0
12′	20,1	21,6	2,5	1,4
15′	19,6	21,2	2,8	1,8
30′	17,3	20,0	4,4	3,1
Gesamtabn.	5,6	2,9	—	—

[1]) Das in den Eisensalzen enthaltene Ammoniak ist abgezogen. Die Zahlen für den Umsatz an Glykokoll sind die verdoppelten $^n/_{10}$-NH_3-Werte, entsprechen also der Oxydation zum Aldehyd.

Digitized by Google

Im Fe^{II}-Versuch sind demnach von 5,6 ccm umgesetzten $^n/_{10}$-H_2O_2 nur 1,2 ccm zur Oxydation verbraucht worden, und zwar in den ersten 15 Sekunden; im Fe^{III}-Versuch ist überhaupt nur Selbstzersetzung des Hydroperoxyds zu beobachten.

Alanin.

Bei dieser Aminosäure finden wir eine wesentlich andere Kinetik als beim Glykokoll. Alanin wird viel energischer von H_2O_2 bei Gegenwart von Eisen oxydiert und gleichzeitig erfährt auch das Hydroperoxyd eine bedeutend stärkere Selbstzersetzung. Die Versuche A und B sind vollkommen den ebenso bezeichneten vom Glykokoll nachgebildet.

Ansätze A.

t	H_2O_2		Alanin (umges.)	
	a	b	a	b
0	58,1	58,1	0	0
1½′	31,9	44,6	6,22	4,08
12′	0,3	0,8	14,5	14,95

Der Titer für den Gesamtumsatz des Alanins beträgt 60,0 ccm $^n/_{10}$.

Ansätze B. Alles wie bei Glykokoll. Versuch a wurde doppelt ausgeführt.

t	H_2O_2 (jodometr.)		H_2O_2 (volumetr.)	
	a	b	a	b
0	22,8 22,8	22,8	0	0
15″	19,6 19,3	22,3	0,5	0
3′	8,7 6,5	21,1	8,4	1,0
6′	1,9 1,0	14,5	10,2	8,2
9′	0 0	4,8	—	10,7
12′	— —	1,3	—	—
15′	— —	0	—	—

Der primäre Oxydationseffekt in den Fe^{II}-Versuchen ist wieder sehr deutlich. Nach 6 Minuten ist hier fast das gesamte Hydroperoxyd aufgebraucht, von den 22,8 ccm $^n/_{10}$

Digitized by Google

sind 10,2 der Selbstzersetzung verfallen, 12,6 ccm haben zur Oxydation des Alanins gedient. Mit Fe^{III} verläuft die Umsetzung wesentlich langsamer.

Histidin.

Ansätze wie B bei Glykokoll und Alanin. Jedoch war die verwendete Lösung von Histidin-chlorhydrat $^m/_4$, also viermal verdünnter als dort. Die Katalasewirkung tritt hier hinter der Peroxydasewirkung stark zurück. Deutlicher Primäreffekt, bedeutende Überlegenheit von Fe^{II} gegenüber Fe^{III}.

t	H_2O_2 (jodometr.)		H_2O_2 (volumetr.)	
	a	b	a	b
0	22,9	22,9	0	0
15″	18,8	22,9	0,4	0,3
6′	13,4	22,6	0,7	0,3
12′	12,1	22,2	1,8	0,3
30′	9,4	20,0 (?)	2,5	0,3

Tyrosin und Dioxy-phenylalanin.

Beim Tyrosin ist ebenfalls die starke Anfangswirkung bei Gegenwart von Fe^{II} vorhanden. Dioxyphenylalanin wird als Brenzcatechin-derivat vom dreiwertigen Eisen so rasch oxydiert daß sich jener Effekt hier nur wenig abhebt. Wir haben ähnliche Verhältnisse wie bei den später zu behandelnden mehrwertigen Phenolen.

Tyrosin. 40 ccm $^m/_{10}$-Lösung, dazu 51 bzw. 53 ccm Wasser, 2 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz + 2 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 bzw. 2 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun. Zu den beiden Lösungen wurden im Thermostaten bei 20° jeweils 5 ccm 2n-H_2O_2 gefügt. Pipettenproben zu je 10 ccm. Bestimmung der H_2O_2-Abnahme jodometrisch, des katalatisch zersetzten H_2O_2 volumetrisch in der Schüttelbirne. Fe-Äquivalent 0,2 ccm $^n/_{10}$.

Dioxyphenylalanin.[1]) 20 ccm $^m/_{20}$-Lösung, 73 bzw. 71 ccm H_2O, 2 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz (a), 2 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun + 2 ccm $^n/_{10}$-NaOH (b), dazu bei 20° im Thermostaten je 5 ccm 2n-H_2O_2. Fe-Äquivalent 0,2 ccm $^n/_{10}$.

[1]) Das Präparat verdanke ich meinem Freund Dr. M. Guggenheim in Basel. H. W.

Digitized by Google

t	*Tyrosin* H_2O_2		*t*	*Dioxyphenylalanin* H_2O_2	
	a	b		a	b
0	9,1	9,1	0	9,1	9,1
15″	4,0	7,3	15″	4,3	5,1
30″	2,8	4,3	25″	3,4	3,8
45″	2,1	3,1	35″	2,8	3,1
60″	1,6	1,9	45″	2,4	2,6
75″	1,3	1,5	55″	2,1	2,2
90″	1,2	1,3	65″	1,8	1,9
105″	0,95	1,15	75″	1,7	1,7
120″	0,8	1,0	85″	1,5	1,6
135″	0,7	0,85	95″	1,4	1,5

Die Katalasewirkung, die von den beiden aromatischen Aminosäuren im Verein mit Eisen ausgeht, ist gering. Sie beträgt für die erste insgesamt bei a 0,91, bei b 0,84, für die zweite bei a 1,14, bei b 1,02. Dies hängt wohl damit zusammen, daß in diesen Versuchen die Konzentration der Aminosäure gegenüber dem Hydroperoxyd so klein ist, daß diese schon zu Beginn der Reaktion zerstört wird. Im weiteren Verlauf kommt anscheinend ein weitgehender oxydativer Abbau zustande, weshalb die Verhältnisse hier mit denen bei den aliphatischen Aminosäuren nicht vergleichbar sind.

p-Phenylendiamin und mehrwertige Phenole.

p-Phenylendiamin und Hydrochinon lassen kaum einen Unterschied in der aktivierenden Leistung zwischen Fe^{II} und Fe^{III} erkennen, wenigstens nicht bei den geringen Eisenkonzentrationen, die angewandt wurden. Daß der primäre Oxydationseffekt hier vermißt wird, erklärt sich wohl daraus, daß die beiden Substrate vom dreiwertigen Eisen rasch direkt oxydiert werden und daß so das Metall jeweils wieder in die reaktionsfähige Fe^{II}-Stufe zurückverwandelt wird. Analoge Verhältnisse sind bei der Dioxymaleinsäure angetroffen worden. Die eisenlose Oxydation der Substanzen durch H_2O_2 verläuft so langsam, daß sie bei unseren Messungen nicht in Betracht kommt.

Digitized by Google

p-Phenylendiamin. 10 ccm $^m/_2$-Chlorhydrat, 2 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz + 2 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 (a), im Parallelversuch 2 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun (b), dazu 48 bzw. 50 ccm H_2O. Bei 0° zu beiden Ansätzen 5 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung von 0°. Pipettenproben zu 5 ccm nach 5 und weiter nach jeweils 10 Sek. Fe-Äquivalent 0,15 ccm $^n/_{10}$.

Der Verbrauch an Hydroperoxyd wurde jodometrisch bestimmt. Der Umschlag bei der Titration des ausgeschiedenen Jods ließ sich trotz der Färbung der Lösung gut erkennen. Um neben der Peroxydase- auch die Katalasewirkung zu bestimmen, wurden abgemessene Teile der Lösungen bei 0° in der Schüttelbirne geschüttelt und der durch die Sauerstoffentwicklung entstandene Überdruck gemessen. Obwohl die Methode mit Fehlern behaftet ist, genügte sie, der Größenordnung nach die sehr geringe Katalasewirkung festzustellen.

t (sec)	H_2O_2		Katalasewirkung		Peroxydasewirkung	
	a	b	a	b	a	b
0	6,6	6,6	0	0	0	0
5	6,2	6,4	—	—	—	—
15	5,8	5,9	0,03	0,03	0,8	0,7
25	5,6	5,4	—	—	—	—
35	5,3	5,15	0,08	0,08	1,2	1,35
45	5,0	4,95	—	—	—	—
55	4,7	4,65	0,13	0,13	1,8	1,8
65	4,4	4,3	—	—	—	—
75	4,1	4,05	0,19	0,19	2,3	2,35
85	3,8	3,8	—	—	—	—
95	3,5	3,4	0,2	0,19	2,9	3,0
105	3,2	3,2	—	—	—	—
115	3,0	3,0	0,2	0,2	3,4	3,4

Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom p_H.

3 Ansätze A, B und C.

	A ccm	B ccm	C ccm
$^m/_2$-p-Phenylendiamin-HCl . .	5	5	5
H_2O	29	26	24
$^m/_{10}$-$FeSO_4$	1	1	1
n-KOH	—	3	5
p_H	etwa 2	etwa 4	etwa 7,5

Digitized by Google

Dazu kamen jeweils bei 0° 5 ccm 2n-H_2O_2. Pipettenproben zu je 5 ccm, die, in saure KJ-Lösung eingelassen, zur Bestimmung des Hydroperoxyds dienten. Fe-Äquivalent 0,13 ccm $^n/_{10}$.

t	A	B	C	A_I	B_I	C_I	
0	12,6	12,6	12,6	12,6	12,6	12,6	12,6
15″	12,5	12,8	12,9	12,3	12,5	8,5	8,5
$3^1/_4'$	5,5	11,8	11,8	4,6	11,6	6,9	6,1
$6^1/_4'$	2,9	11,6	11,8	1,2	11,5	4,2	3,9
$9^1/_4'$	0,8	11,5	11,7	0,3	11,5	3,5	3,4
$12^1/_4'$	0,5	11,4	11,8	0,2	11,3	3,0	3,1
$15^1/_4'$	0,3	11,5	11,7	0,2	11,1	2,8	2,7
$18^1/_4'$	0,3	11,3	11,8	0,2	11,0	2,0	2,5

Aus den Umsatzwerten von A, B und C geht hervor, daß das Optimum der katalytischen Wirkung in ziemlich stark saurem Medium (bei $p_H = 2$) liegt, daß sie schon bei der Steigerung des p_H auf 4 fast völlig zum Verschwinden kommt.

In den Versuchen A_I, B_I und C_I ist der *Einfluß von Blausäure auf den Reaktionsverlauf* geprüft worden. Zu A, B und C sind jeweils 3 ccm $^n/_{10}$-KCN-Lösung und 3 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 gefügt, die Menge des Wassers wurde entsprechend jeweils um 6 ccm vermindert. A_I und B_I entsprechen im Verlauf so ziemlich A und B. Es ist auch zu erwarten, daß die Blausäure in den sauren Lösungen keine Gelegenheit findet, in den Reaktionsgang einzugreifen. Dagegen ist in neutraler Lösung, bei C_I — der Versuch wurde wiederholt — eine starke katalytische Wirksamkeit der Blausäure zu erkennen, so bedeutend, daß nahezu die Verhältnisse in der sauren Lösung von $p_H = 2$ erreicht werden.

Diese starke Blausäurekatalyse ist auf die Bildung von Berlinerblau zurückzuführen, dessen Entstehen die Blaufärbung der Lösung anzeigt und von dem J. Wolff[1]) in mehreren Arbeiten gezeigt hat, daß es Hydroperoxyd gegen mehrwertige Phenole zu aktivieren vermag.

Wir haben uns hier mit dem Einfluß der Blausäure beschäftigt, weil die Auffassung besteht, daß auch die spon-

[1]) C. r. **146**, 781 1217 (1908).

Digitized by Google

tane Oxydation des p-Phenylendiamins durch Hydroperoxyd eine Schwermetallkatalyse sei, da sie durch Blausäure gehemmt werde.[1]) Dem widersprechen, wenigstens für das Eisen, bereits die hier mitgeteilten Versuche. Es läßt sich aber weiter zeigen, daß die eisenlose Oxydation der Base durch Hydroperoxyd eine durchaus andere Abhängigkeit vom p_H der Lösung besitzt, als die durch Eisen katalysierte und daß ihr Verlauf durch Blausäure überhaupt nicht beeinflußt wird.

Da die Reaktionsgeschwindigkeit beim Fehlen des Eisens sehr klein ist, konnte die H_2O_2-Bestimmung durch jodometrische Titration erst nach mehrstündiger Umsetzung zur Anwendung kommen, für die Anfangszeiten haben wir den Umsatz durch colorimetrische Bestimmung des gebildeten Farbstoffs gemessen.

Die Vergleichslösungen wurden aus jeweils 5 ccm $^m/_{20}$-p-Phenylendiamin-chlorhydrat + 5 ccm $^m/_5$-Na_2HPO_4 durch Oxydation mit steigenden Mengen $^m/_{100}$-$K_2Cr_2O_7$-Lösung (0,01, 0,025, 0,05, 0,1, 0,25, 0,5 bis 2,5 ccm) bereitet und unter Stickstoff aufbewahrt. Zur Bestimmung wurde die 5-ccm-Probe des Versuchs unter Stickstoff zu 5 ccm $^m/_5$-Na_2HPO_4 gegeben und dann mit den Lösungen der Skala verglichen. Die Methode hat den an sie zu stellenden Ansprüchen einigermaßen genügt, umsomehr, als der nach ihr ermittelte Umsatz in den späteren Stadien der Reaktion durch die jodometrische Bestimmung des Hydroperoxyds kontrolliert wurde.

4 Ansätze D, E, F, G mit jeweils 5 ccm $^m/_2$-p-Phenylendiamin-chlorhydrat, 20 ccm H_2O und 20 ccm Phosphatpuffer, wie er zur Herstellung des gewünschten p_H-Wertes erforderlich war. D blieb ohne Pufferzusatz und erhielt 40 statt 20 ccm H_2O.

	D	E	F	G
p_H. . . etwa	2	4,5	6,8	8,3

Bei 0° wurden zu jeder der Lösungen 5 ccm 2n-H_2O_2-Lösung hinzugefügt. Pipettenproben zu je 5 ccm. Die Bestimmungen bis zur

[1]) R. Kuhn bei C. Oppenheimer, Die Fermente, S. 1745 (1925); vgl. auch Kuhn u. Brann, B. 59, 2375 (1926).

Digitized by Google

dritten Stunde sind colorimetrisch ausgeführt, nach 6 Stunden wurde das H_2O_2 titriert.

t	D	E	F	G	D_I	E_I	F_I	G_I
5′	0,001	0,001	0,002	0,005	—	—	—	—
15′	0,002	0,002	0,005	0,01	—	—	—	—
30′	0,005	0,005	0,012	0,02	0,005	0,007	0,025	0,015
60′	0,008	0,01	0,025	0,04	0,005	0,012	0,04	0,03
2h	0,02	0,03	0,075	0,07	0,01	0,012	0,04	0,07
3h	0,04	0,1	0,2	0,13	—	—	—	—
6h	1,2	2,9	2,6	0,6	—	—	—	—
23h	3,6	3,3	2,6	0,8	—	—	—	—

D_I, E_I, F_I, G_I sind die mit je 0,5 ccm $^n/_{10}$-KCN versetzten Grundversuche. Obwohl die colorimetrisch ermittelten Werte nur größenordnungsmäßig betrachtet werden dürfen, zeigen sie doch deutlich, daß die Blausäure, die in der Gesamtlösung zu $^1/_{1000}$ Mol enthalten ist — stöchiometrisch dem allenfalls vorhandenen Eisen sicherlich weit überlegen —, ohne jede Wirkung bleibt. Die Versuche zeigen ferner, daß die p_H-Grenze, innerhalb deren die Reaktionsgeschwindigkeit nicht wesentlich fällt, bis an den neutralen Bereich herangeht.

Hydrochinon.

Die Messungen der Reaktionsgeschwindigkeit wurden dadurch außerordentlich erleichtert, daß als Reaktionsprodukt *nicht Chinon* bzw. *Chinhydron* auftritt, sondern wasserlösliche, braune, huminartige Produkte, die aus saurer KJ-Lösung kein Jod frei machen und daher die Bestimmung des Hydroperoxyds nicht stören. Wenn man die Reaktionslösungen mit Äther ausschüttelt, wird keine nachweisbare Menge Chinon herausgeholt. Wir haben uns überzeugt, daß Chinon ungemein viel rascher als Hydrochinon durch aktiviertes Hydroperoxyd zu jenen undefinierten Stoffen oxydiert wird, und in dieser Tatsache liegt die Erklärung für den von uns nicht erwarteten Reaktionsverlauf. Die vergleichenden Ansätze waren die folgenden.

5 ccm $^m/_2$-Hydrochinonlösung, 1 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz + 1 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 bzw. 1 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaunlösung, dazu 91 bzw. 92 ccm

Digitized by Google

Wasser und bei 20° im Thermostaten jeweils 2 ccm 2 n-H_2O_2. Pipettenproben zu je 20 ccm. Katalasebestimmung wie beim p-Phenylendiamin; die Selbstzersetzung des Hydroperoxyds war ebenso gering wie dort. Fe-Äquivalent 0,2 ccm $^n/_{10}$.

20°			0°		
t (sec)	H_2O_2		t (sec)	H_2O_2	
	a	b		a	b
0	6,9	6,9	0	12,8	12,8
15″	3,55	3,9	15″	8,75	8,6
25″	2,65	2,8	25″	6,6	6,6
35″	1,8	1,9	35″	4,9	5,0
45″	1,5	1,45	45″	2,9	2,9
55″	1,3	1,3	55″	2,5	2,6

Der in der rechtsstehenden Tabelle wiedergegebene, bei 0° ausgeführte Versuch entspricht, zur Erzielung genügenden Umsatzes, konzentrierteren Lösungen: 10 ccm $^m/_2$-Hydrochinon, 2 ccm Eisensalzlösung, das Ganze auf 62 ccm mit Wasser verdünnt, dazu je 5 ccm 2n-H_2O_2. Proben zu je 10 ccm. Fe-Äquivalent 0,3 ccm $^n/_{10}$.

Auch hier ist kein Unterschied in der Wirkung zwischen 2- und 3-wertigem Eisen zu bemerken.

Eine weitere Reihe beschäftigt sich mit der *Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Eisenkonzentration.*

5 ccm $^m/_2$-Hydrochinonlösung wurden mit den angegebenen Mengen Eisenalaunlösung und Wasser auf ein Volumen von 98 ccm gebracht; dazu fügte man bei 20° jeweils 2 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung. Pipettenproben 20 ccm. Das freigemachte Jod wurde immer nach 5 Minuten titriert. Anfangstiter des H_2O_2 = 6,7. In der zweiten Horizontalreihe sind die Eisenmengen der einzelnen Versuche in ccm $^m/_{100}$-Lösung verzeichnet.

t	1	2	3	4	5	6	7
(sec)	0,1 ccm $^m/_{100}$	0,5 ccm $^m/_{100}$	1,0 ccm $^m/_{100}$	2,5 ccm $^m/_{100}$	5 ccm $^m/_{100}$	7,5 ccm $^m/_{100}$	10 ccm $^m/_{100}$
15″	6,7	6,5	6,4	6,0	5,0	4,5	3,9
25″	6,7	6,3	6,1	5,0	4,1	3,1	2,8
35″	6,65	6,2	5,9	4,6	3,4	2,45	1,9
45″	6,6	6,1	5,7	4,0	2,6	1,8	1,45
55″	6,6	6,0	5,55	3,6	2,2	1,5	1,3

Der Versuch zeigt, daß die beschleunigende Wirkung der Eisenkonzentration proportional geht. Wenn man in den

Digitized by Google

einzelnen Versuchen die Zeiten gleichen Umsatzes mit der Konzentration des Eisens multipliziert, kommt man zu angenähert konstanten Zahlen. Für die Versuche 4, 5, 6, 7 ergeben sich z. B. durch Interpolation Halbwertszeiten von 65, 36, 23 und 18 Sekunden. Die betreffenden Fe-Konzentrationen sind 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, die Produkte 163, 180, 172, 180. Die Umsatzzeiten sind daher der Konzentration des Katalysators umgekehrt proportional.

Brenzcatechin.

Auch hier ist die beschleunigende Wirkung von zwei- und dreiwertigem Eisen die gleiche. Die Ansätze sind die analogen wie beim Hydrochinon. Temperatur 0°. Fe-Aquivalent 0,3 ccm $^{n}/_{10}$.

t (sec)	H_2O_2	
	a	b
0	12,7	12,7
15″	10,4	10,75
25″	9,3	9,5
35″	8,0	8,3
45″	6,6	6,9
55″	5,3	5,7
65″	4,3	4,6

Bei den *dreiwertigen Phenolen* ist ein zwar nicht bedeutender, aber zweifellos bemerkbarer Ausschlag zugunsten der Primärwirkung von Fe^{II} vorhanden. Ansätze wie bei Hydrochinon und Brenzcatechin. Temperatur 0°. Fe-Äquivalent 0,3 ccm $^{n}/_{10}$.

t (sec)	*Pyrrogallol* H_2O_2		*Phloroglucin* H_2O_2		*Oxyhydrochinon* H_2O_2	
	a	b	a	b	a	b
0	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7
15″	7,65	8,3	10,6	11,8	1,95	2,4
25″	5,65	6,6	10,3	11,7	1,75	2,0
35″	4,0	5,0	10,2	11,6	1,55	1,8
45″	3,1	3,5	10,1	11,4	1,30	1,5
55″	2,4	2,7	10,0	11,2	1,0	1,4
65″	1,9	2,3	10,0	11,0	0,9	1,3

Digitized by Google

Aromatische Oxysäuren.

In dieser Reihe liegen ähnliche Verhältnisse vor, wie bei den Oxysäuren der Fettreihe. Die Monooxysäuren sind gegen H_2O_2 bei Gegenwart von Fe^{III} unter den Bedingungen der Versuche so gut wie indifferent, Fe^{II} führt in starkem Ausmaß den primären Oxydationsstoß herbei und veranlaßt einen raschen Verbrauch des Oxydationsmittels. Die Oxydationsprodukte sind bisher nicht näher untersucht worden und scheinen von wenig erfreulicher Natur zu sein: braune, amorphe, in Wasser lösliche Substanzen von Humincharakter.

Da ihre Natur unbekannt ist, läßt sich über den Mechanismus der weitergehenden Reaktion nichts aussagen. Man weiß nicht, ob der analoge Verlauf wie bei der Weinsäure anzunehmen ist, wo das primäre Produkt von dem entstandenen Fe^{III}, dieses zu Fe^{II} reduzierend, direkt oxydiert wird, oder ob man es mit einem relativ beständigen aktiven Fe^{II}-Säurekomplex zu tun hat.

Bemerkenswert ist das verschiedenartige Verhalten der drei isomeren Oxybenzoesäuren gegenüber H_2O_2 und Fe^{II}, von denen Salicylsäure weitaus am schnellsten, m-Oxybenzoesäure mit ebenfalls bedeutender, die p-Verbindung aber äußerst langsam oxydiert werden.

Die Ansätze bei den drei isomeren Säuren waren die folgenden: 10 ccm der $^m/_{10}$-Salzlösung, 2 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz + 2 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 (a) bzw. 2 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaunlösung (b), dazu Wasser bis zum Volumen von 20 ccm, schließlich bei 20° im Thermostaten je 5 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung. Pipettenproben zu je 5 ccm. Fe-Äquivalent 0,4 ccm $^n/_{10}$.

t (sec)	*Salicylsäure* H_2O_2		*m-Oxybenzoesäure* H_2O_2			*p-Oxybenzoesäure* H_2O_2	
	a	b	a		b	a	b
0	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1
15″	15,9	19,9	17,1	16,9	20,4	18,7	20,2
25″	11,3	19,7	15,85	15,7	—	18,6	—
35″	6,1	19,6	13,15	12,7	20,5	18,5	20,35
45″	2,4	19,5	10,6	10,5	—	18,4	—
55″	0,7	19,4	3,8	4,7	20,6	18,2	20,4

Digitized by Google

Der Reaktionsverlauf bei der Salicylsäure und der m-Oxybenzoesäure ist ganz besonders auffallend. Der Primäreffekt bei den Fe^{II}-Versuchen hebt sich bei der zweiten Säure in aller Deutlichkeit ab. Man sieht aber, daß in den späteren Zeitintervallen trotz geringerer H_2O_2-Konzentration der absolute H_2O_2-Verbrauch zunimmt, namentlich im letzten Abschnitt der beiden Fe^{II}-Versuche mit m-Oxybenzoesäure, wo ein Abfall von 10,6 und 10,5 auf 3,8 und 4,7 stattfindet. Zweifellos liegt eine induzierte Katalyse vor, die sich daraus erklärt, daß die Produkte der primären Reaktion rascher weiter oxydiert werden als die ursprüngliche Säure. Der scharfe Abstand der p-Säure von den beiden Isomeren deutet an, daß die — in diesen freie — p-Stellung von der Oxydation betroffen wird. Die große Reaktionsgeschwindigkeit der *Gentisinsäure* (vgl. unten) scheint diese Vermutung zu bestätigen.

Bei der Oxydation der Salicylsäure wurde in einem eigenen Versuch festgestellt, daß bereits bei 0° in wenigen Minuten die der Carboxylgruppe entsprechende Menge CO_2 abgespalten wird. Der Ansatz mit Mohrschem Salz war von derselben Konzentration wie der des angeführten Versuchs, nur wurde die doppelte Menge der Lösungen verwendet. Das Kohlendioxyd wurde durch Stickstoff in eine Vorlage mit Barytwasser befördert. Gewogen wurden 0,380 g $BaCO_3$ = 0,085 g CO_2. Für 1 CO_2 pro Mol der eingesetzten Salicylsäure waren 0,088 g zu erwarten.

Ganz gleichartig liegen die Verhältnisse bei der *o-Oxyphtalsäure,* während *α*- und *β*-Oxynaphtoesäure (2- bzw. 1-) langsamer in Reaktion treten. Der Unterschied zwischen Fe^{II} und Fe^{III} findet sich auch hier in voller Schärfe.

Um bei der Oxyphtalsäure einen noch meßbaren Umsatz zu erhalten, mußte bei ziemlich kleinem p_H gearbeitet werden. Ansatz: 10 ccm $^m/_{10}$-primäre Kalium-oxyphtalatlösung, 2 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz + 2 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 (a) bzw. 2 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaunlösung, 5 ccm $^n/_1$-H_2SO_4, dazu Wasser zum Volumen von 20 ccm und bei 20° im Thermostaten jeweils 5 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung. Pipettenproben zu je 5 ccm. Fe-Äquivalent 0,4 ccm $^n/_{10}$.

Digitized by Google

t (sec)	*o-Oxyphtalsäure* H_2O_2		*α-Oxy-β-naphtoesäure* H_2O_2		*β-Oxy-α-naphtoesäure* H_2O_2	
	a	b	a	b	a	b
0	20,1	20,1	20,6	20,6	20,1	20,1
15″	16,2	19,75	17,9	20,6	15,7	19,7
25″	11,55	19,7	17,8	—	15,45	—
35″	6,8	19,7	17,6	20,5	14,95	19,4
45″	2,0	19,6	17,5	—	14,7	—
55″	0,5	19,75	17,4	20,55	14,4	19,25

Die Reaktionslösung bei den beiden Oxynaphtoesäuren hatte folgende Zusammensetzung: 10 ccm $^m/_{10}$-Natriumsalzlösung, 2 ccm $^m/_{10}$-Mohrsches Salz + 2 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 (a) bzw. 2 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaunlösung, beides mit Wasser verdünnt auf 45 ccm, dazu bei 20° je 5 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung. Pipettenproben zu 10 ccm. Fe-Äquivalent 0,4 ccm $^n/_{10}$.

Diese beiden Versuchsreihen sind mit derjenigen der o-Oxyphtalsäure nicht vergleichbar, weil sie — abgesehen von verschiedenem p_H — bei kleinerer Konzentration ($^1/_2$) ausgeführt sind. Auffallend ist hier, daß die Oxysäure mit freier p-Stellung langsamer oxydiert wird als die mit besetzter.

Gentisinsäure, Protocatechusäure und Gallussäure.

Die beiden isomeren Dioxycarbonsäuren wurden in gleichen Ansätzen untersucht und zwar in saurer Lösung.

10 ccm $^m/_{10}$-Säure, Eisenzusatz wie oben (a und b), 5 ccm $^n/_1$-H_2SO_4, mit Wasser auf 20 ccm gebracht, dazu je 5 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung. Fe-Äquivalent 0,4 ccm $^n/_{10}$.

Gallussäure: 10 ccm $^m/_{10}$-Säurelösung, Eisen wie zuvor, 8 ccm $^n/_1$-H_2SO_4, mit Wasser auf 20 ccm, dann je 5 ccm 2 n-H_2O_2-Lösung. Temperatur überall 20°. Pipettenproben 5 ccm. Fe-Äquivalent 0,37 ccm $^n/_{10}$.

t (sec)	*Gentisinsäure* H_2O_2		*Protocatechusäure* H_2O_2		*Gallussäure* H_2O_2	
	a	b	a	b	a	b
0	20,1	20,1	20,1	20,1	18,0	18,0
15″	4,0	4,5	17,3	18,2	12,4	13,2
25″	2,4	2,7	16,0	16,95	11,1	11,75
35″	1,65	1,9	14,5	15,75	10,0	10,6
45″	1,25	1,3	12,45	14,1	9,3	9,85
55″	0,9	0,9	10,6	11,5	8,8	9,3

Digitized by Google

Bei den Polyoxysäuren mit zwei chinogenen OH-Gruppen verschwinden die Unterschiede zwischen zwei- und dreiwertigem Eisen fast vollständig, ebenso wie dies bei den entsprechenden Phenolen selbst der Fall war. Hier greift das dreiwertige Eisen oxydierend ein und schafft so gleichartige Verhältnisse. Der vom Fe^{II} ausgehende primäre Effekt ist zwar schwach, aber unverkennbar noch vorhanden.

Die Wirkung des Eisens bei der Oxydation von Jodid und Jodwasserstoff durch Hydroperoxyd.

Mit dieser schon von zahlreichen Autoren untersuchten Reaktion haben wir uns auch in einigen Versuchsreihen beschäftigt. Es war uns darum zu tun, festzustellen, ob in der von Manchot aus seinen Beobachtungen abgeleiteten Zwischenbildung eines Peroxyds der Stufe Fe_2O_5 in diesem Falle das Höchstmaß der H_2O_2-Aktivierung erreicht sei, derart, daß 2 Äquivalente Sauerstoff oxydativ zur Freimachung von Jod abgegeben werden oder ob auch hier ein Primäreffekt von größerem Umfange auftrete.

Bei der Durchführung der Versuche in neutraler Lösung kamen wir in die Nähe des von Manchot angegebenen Befundes.[1])

1. Bei 0° wurde in 4 Parallelversuchen jeweils eine Lösung, die aus 100 ccm $^m/_{10}$-KJ, 450 ccm Wasser und 4,8 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$ bereitet war, mit 10 ccm $^n/_5$-H_2O_2 versetzt. Nach 30 Sekunden und nach $2^1/_2$ Minuten wurde in 2 Ansätzen das ausgeschiedene Jod direkt mit $^n/_{10}$-Thiosulfat titriert, in den beiden anderen nach derselben Zeit die gesamte Jodmenge, die nach dem Ansäuern in der Lösung vorhanden war. Sie setzt sich zusammen aus dem durch die aktivierende Wirkung des Eisens in neutraler Lösung freigemachten Jod und aus demjenigen, das dem noch vorhandenen Hydroperoxyd und dem Äquivalent des dreiwertig gewordenen Eisens entspricht; das sind 4,8 ccm $^n/_{10}$. Anfangstiter von H_2O_2 = 19,2 ccm $^n/_{10}$.

t	J (neutral)	J (Gesamtjod)
30″	8,9	18,2
150″	8,9	18,2

Die Oxydationswirkung ist bereits nach 30 Sekunden zum Stillstand gekommen. Bei der Überführung von 4,8 ccm $^n/_{10}$-Fe^{II} in Fe^{III}

[1]) Vgl. dazu auch Goard, Proc. Roy. Soc. 105, 148 (1924).

Digitized by Google

sind 8,9 ccm $^n/_{10}$-Jod ausgeschieden worden, während sich für 2 Äquivalente 9,6 ccm berechnen. Das Gesamtjod von 18,2 ccm $^n/_{10}$ setzt sich zusammen aus den 8,9 ccm „Neutraljod", 4,8 ccm durch Fe^{III} freigemachtes und 4,5 ccm, das dem noch nicht umgesetzten Hydroperoxyd entspricht. Die Differenz von 1 ccm gegenüber dem Anfangstiter rührt von katalytischer Hydroperoxydzersetzung her.

2. Bei Steigerung der KJ-Konzentration und in schwach saurer Lösung verschiebt sich der Umsatz zugunsten eines höheren Primäreffekts. Während in neutraler Lösung Fe^{III} wirkungslos bleibt, erhält man in saurer mit beiden Eisenstufen den gleichen Umsatz, da Fe^{III} hier alsbald zu Fe^{II} reduziert wird. Unter gleichen Bedingungen ist die Jodausscheidung ohne Eisen (A), bei Gegenwart von Fe^{II} (B) und Fe^{III} (C) gemessen worden.

A. 25 ccm 2 m-KJ-Lösung, 10 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, 5 ccm H_2O.
B. 25 ccm 2 m-KJ-Lösung, 12 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, 1 ccm H_2O, 2 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$.
C. 25 ccm 2 m-KJ-Lösung, 10 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, 3 ccm H_2O, 2 ccm $^m/_{10}$-Fe^{III}-Alaun.

Dazu jeweils 10 ccm $^n/_5$-H_2O_2.

Bei 0° wurde nach den angegebenen Zeiten in 10 ccm-Pipettenproben das Jod mit $^n/_{10}$-Thiosulfat titriert. B wurde wiederholt mit gleichzeitiger Bestimmung des Gesamtjods nach dem Ansäuern. Anfangstiter des H_2O_2 für 10 ccm 4,5, Fe-Äquivalent 0,4 ccm $^n/_{10}$.

t	A	B	C	B_2	
				Jod direkt	Gesamtjod
30″	0,3	2,7	2,8	2,8	4,5
$1^1/_2'$	0,9	2,9	3,0	3,1	4,4
$2^1/_2'$	1,4	3,1	3,25	3,3	4,35
$3^1/_2'$	1,7	3,3	3,4	3,3	4,4
$4^1/_2'$	2,0	3,4	3,4	3,3	4,45

Wenn man die Jodausscheidung des Leerversuchs A abzieht, so werden innerhalb der ersten 30 Sekunden durch 0,4 ccm $^m/_{10}$-Eisen 2,7 — 0,3 = 2,4 ccm $^n/_{10}$-Jod freigemacht, das sind 6 Äquivalente. Der Stillstand tritt auch hier ein, bevor alles Hydroperoxyd umgesetzt ist. Wie im ersten Versuch wird dies bedingt durch die eintretende Alkalität — in der jeweiligen Probe sind nur 2,0 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 enthalten —, die sich in einer Trübung durch ausfallendes

Digitized by Google

$Fe(OH)_3$ bemerkbar macht. Das Gesamtjod entspricht dem Anfangstiter für H_2O_2; also keine Katalasewirkung.

3. *Weiter erhöhte Jodidkonzentration und Acidität.*

3 Ansätze wie unter 2. Die KJ-Lösung war 4 m. Jede Lösung erhielt einen Zusatz von 1 ccm n-H_2SO_4. Anfangstiter des H_2O_2 pro 10 ccm-Probe 4,8-$^n/_{10}$. Temperatur 0°. Fe-Äquivalent 0,4 ccm $^n/_{10}$. E wiederholt zur Bestimmung des Gesamtjods.

t	D (ohne Fe)	E (Fe^{II})	F (Fe^{III})	E_2 (Gesamtjod)
30″	1,0	3,7	4,0	4,8
$1^1/_2'$	2,0	3,9	4,2	4,9
$2^1/_2'$	2,5	4,0	4,3	4,8
$3^1/_2'$	2,9	4,0	4,4	4,8
$4^1/_2'$	3,3	4,0	4,4	4,8

Die Lösungen bleiben klar; jedoch bedingt die Einstellung neutraler Reaktion das Anhalten des Prozesses, bevor alles Hydroperoxyd umgesetzt ist; der Rest von 0,8 ccm ist allerdings gering. Die Aktivierung während der ersten 30 Sekunden macht hier nahezu 7 Äquivalente aus.

4. *Höhere H_2O_2-Konzentration bei gleicher Acidität wie in 3. und gleichem KJ-Gehalt wie in 2.*

G. 25 ccm 2 m-KJ, 2 ccm n-H_2SO_4, 3 ccm H_2O.
H. 25 ccm 2 m-KJ, 2,2 ccm n-H_2SO_4, 0,8 ccm H_2O, 2 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$.
J. 25 ccm 2 m-KJ, 2,0 ccm n-H_2SO_4, 1 ccm H_2O, 2 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun.

Zu jedem Ansatz 20 ccm $^n/_5$-H_2O_2 bei 0°. Anfangstiter pro 10-ccm-Probe 8,0 ccm $^n/_{10}$. Eisenäquivalent 0,4 ccm $^n/_{10}$.

t	G	H	J	H_2 (Gesamtjod)
30″	1,0	4,7	4,9	7,3
$1^1/_2'$	2,1	5,4	5,3	7,4
$2^1/_2'$	3,0	5,4	5,3	7,4
$3^1/_2'$	3,6	5,4	5,3	7,3
$4^1/_2'$	4,0	5,4	5,3	7,2

Unter diesen Bedingungen steigt die Aktivierung während der ersten 30 Sekunden auf 9 Äquivalente. Nach

Digitized by Google

$1^1/_2$ Minuten ist wieder Stillstand eingetreten, da durch den bedeutenden Umsatz die Lösung alkalisch geworden ist (Trübung durch Eisenhydroxyd). Im ersten Zeitabschnitt werden 0,7 ccm $^n/_{10}$-H_2O_2 durch Katalasewirkung zersetzt.

Zu den Versuchen 2., 3. und 4. ist noch folgendes zu bemerken. Die Wirkung von Fe^{II} und Fe^{III} ist ungefähr gleich groß. Die geringe Acidität, die zu Beginn der Versuche besteht, genügt schon, bei der hohen KJ-Konzentration das dreiwertige Eisen zu sofortiger Jodausscheidung zu befähigen. Das nachher hinzugefügte Hydroperoxyd trifft daher auf gleichartige Verhältnisse. Von den Jodzahlen der Fe^{III}-Versuche (C, F und J) ist das Fe^{III}-Äquivalent mit jeweils 0,4 ccm abzuziehen.

Es ist gezeigt, daß unter den angegebenen Bedingungen das eingesetzte Eisen innerhalb der ersten Meßperiode von 30 Sekunden 6—9 Äquivalente Hydroperoxyd zur Freimachung von Jod aktiviert. Durch die Reaktion werden die Aciditätsverhältnisse der Lösung so stark verändert, daß der weitere Umsatz alsbald oder nach kurzer Zeit zum Stehen kommt. Man kann aus den mitgeteilten Messungen nicht mit Sicherheit den Schluß ziehen, daß die Aktivierung des Hydroperoxyds während der ersten 30 Sekunden mit dem Übergang von Fe^{II} in Fe^{III} verbunden sei, daß ein primärer Oxydationseffekt vorliege, wie wir ihn in den früheren Beispielen nachgewiesen zu haben glauben. Was beobachtet ist, könnte seine Erklärung auch darin finden, daß die Reaktion zwischen H_2O_2 und J' bei Gegenwart von Eisen unter Hin- und Herspringen des Katalysators zwischen Fe^{II} und Fe^{III} mit der Geschwindigkeit verliefe, wie sie die Messungen anzeigen.

Zur Feststellung eines primären Effekts und zum exakten Nachweis der Annahme, daß auch hier der Übergang von Fe^{II} in Fe^{III} beim Zusammentreffen mit Hydroperoxyd eine einmalige Oxydationswirkung von dem angegebenen Umfang, also wesentlich höher als einem Zwischenprodukt FeO_2 oder Fe_2O_5 zukommt, in sich schließe, mußten

Digitized by Google

andere Bedingungen gefunden werden. Vor allem durfte sich die Acidität der Reaktionslösung nicht grundsätzlich ändern und dann mußte der weitere Ablauf der Reaktion kinetisch verfolgbar sein, d. h. die Konzentrationsabnahme des Hydroperoxyds durfte sich nur in mäßigen Grenzen bewegen. Erst wenn dann die Umsatzkurve nach anfänglicher Steilheit sich in dem erwarteten Sinn verflachte, war das Eintreten des primären Oxydationseffektes gesichert.

Um die Verhältnisse möglichst einfach zu halten, haben wir auf die Anwendung von Pufferzusätzen verzichtet, nachdem sich gezeigt hatte, daß auch in wesentlich stärker saurer Lösung, als wir sie bisher angewandt hatten, bei verringerter Eisenmenge der Umsatz noch gut meßbar ist.

In den folgenden Reihen ist jeweils wieder ein Leerversuch ohne Eisen, dann je einer mit Fe^{II} und Fe^{III} ausgeführt. Die Wirkung der beiden Eisenstufen ist wieder ungefähr dieselbe; sie kontrollieren sich gegenseitig.

5. a) 5 ccm 2m-KJ-Lösung, 5 ccm n-H_2SO_4, 35 ccm H_2O.
   b) 5 ccm 2m-KJ-Lösung, 5,1 ccm n-H_2SO_4, 34 ccm H_2O, 1 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$.
   c) 5 ccm 2m-KJ-Lösung, 5 ccm n-H_2SO_4, 34 ccm H_2O, 1 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun.

Dazu bei 0° je 5 ccm 2n-H_2O_2. Proben zu je 10 ccm. H_2O_2-Titer pro Probe 17,6 ccm $^n/_{10}$. Fe-Äquivalent 0,2 ccm $^n/_{10}$. Eine katalytische Zersetzung des Hydroperoxyds war in der erheblich sauren Lösung nach unsern Versuchen ausgeschlossen.

6. d) 5 ccm 2m-KJ-Lösung, 10 ccm n-H_2SO_4, 30 ccm H_2O,
   e) 5 ccm 2m-KJ-Lösung, 10,1 ccm n-H_2SO_4, 29 ccm H_2O, 1 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$.
   f) 5 ccm 2m-KJ-Lösung, 10 ccm n-H_2SO_4, 29 ccm H_2O, 1 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun.
7. g) 10 ccm 2m-KJ-Lösung, 5 ccm n-H_2SO_4, 30 ccm H_2O.
   h) 10 ccm 2m-KJ-Lösung, 5,1 ccm n-H_2SO_4, 29 ccm H_2O. 1 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$.
   i) 10 ccm 2m-KJ-Lösung, 5 ccm n-H_2SO_4, 29 ccm H_2O, 1 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun.
8. k) 10 ccm 2m-KJ-Lösung, 10 ccm n-H_2SO_4, 25 ccm H_2O,
   l) 10 ccm 2m-KJ-Lösung, 10,1 ccm n-H_2SO_4, 24 ccm H_2O, 1 ccm $^m/_{10}$-$FeSO_4$,
   m) 10 ccm 2m-KJ-Lösung, 10 ccm n-H_2SO_4, 24 ccm H_2O, 1 ccm $^m/_{10}$-Eisenalaun.

Digitized by Google

Bei 6, 7 und 8 alles übrige wie bei 5. Fe-Äquivalent 0,2 ccm $^n/_{10}$.

t	5.			6.		
	a	b	c	d	e	f
30″	0,7	1,5	1,2	0,9	1,6	1,5
$1^1/_2'$	1,5	2,4	2,1	2,1	3,0	2,8
$2^1/_2'$	2,1	3,0	2,8	3,0	3,8	3,5
$3^1/_2'$	2,7	3,8	3,7	3,6	4,4	4,5
$4^1/_2'$	3,3	4,5	4,3	4,2	5,0	4,8

t	7.			8.		
	g	h	i	k	l	m
30″	1,3	3,1	2,8	1,7	2,9	3,0
$1^1/_2'$	2,8	6,0	5,7	3,7	5,7	5,5
$2^1/_2'$	3,9	7,3	7,6	4,9	7,7	7,6
$3^1/_2'$	4,9	8,5	9,1	6,3	8,7	8,7
$4^1/_2'$	5,5	9,8	10,0	7,3	9,7	9,7

Die Beschleunigung, die die Reaktion durch das Eisen erfährt, drückt sich in den Differenzen der Umsatzwerte zwischen den eisenfreien und den eisenhaltigen Ansätzen aus. Sie sind tabellarisch wiedergegeben:

t	5	6	7	8
30″	0,8	0,7	1,8	1,2
$1^1/_2'$	0,9	0,9	3,2	2,0
$2^1/_2'$	0,9	0,8	3,4	2,8 (?)
$3^1/_2'$	1,1	0,8	3,0	2,4
$4^1/_2'$	1,2	0,8	4,3	2,4

Unter den Bedingungen der Versuche 5 und 6 entspricht die Beschleunigung durch das Eisen innerhalb der ersten 30 Sekunden 0,8 und 0,7 ccm $^n/_{10}$-Jod; von da ab ist kaum mehr eine katalytische Wirkung des Eisens zu beobachten, die Differenzen nehmen kaum zu, in 5 erfährt sie nach 4 Minuten einen Zuwachs um 0,4 ccm, in 6 gar nur einen solchen um 0,1 ccm. Die katalytische Wirkung des Eisens ist also gegenüber der nicht beeinflußten Reaktion praktisch bedeutungslos.

Digitized by Google

Zu einem ähnlichen Ergebnis ist bereits Brode[1]) gekommen, auch Wolff[2]), sowie Kuhn und Braun machen darauf aufmerksam, daß in saurer Lösung das Eisen seine aktivierende Wirkung auf Hydroperoxyd gegenüber Jodion nach kurzer Zeit verliert.

Die primäre Wirkung, die wir so in unseren Messungen bestätigen, ist nun aber im sauren Medium doch von anderer Art, als wir sie gegenüber den untersuchten organischen Substraten festgestellt haben. Denn es hat sich gezeigt, daß gegenüber Jodion der dort festgestellte charakteristische Unterschied zwischen Fe^{II} und Fe^{III} nicht besteht. Auch wenn wir die Lösung des dreiwertigen Eisensalzes zu der schon mit dem Hydroperoxyd vermischten sauren Jodidlösung hinzufügen, unter Bedingungen also, unter denen von einer vollständigen Reduktion von Fe^{III} zu Fe^{II} nicht die Rede sein kann, auch dann treffen wir im ersten Zeitabschnitt den erhöhten Umsatz. Das Bild des Reaktionsverlaufs unterscheidet sich in nichts von dem der früheren Ansätze mit Fe^{II} und mit vorher zugesetztem Fe^{III}.

Die Versuchsreihe 7 von oben wurde wiederholt. Neben den Ansätzen g, h, i wie dort (g′, h′, i′) lief ein vierter (p), in dem das Fe^{III} nach dem Hydroperoxyd hinzugefügt wurde. Fe-Äquivalent 0,2 ccm $^{n}/_{10}$.

t	g′	h′	i′	p
30″	1,5	3,2	3,2	3,2
$1^1/_2$′	3,3	5,9	6,1	5,8
$2^1/_2$′	4,5	8,0	8,1	7,8
$3^1/_2$′	5,6	9,3	9,4	9,3
$4^1/_2$′	6,4	10,1	10,1	10,0

Die Überlegenheit der Reaktion in den eisenhaltigen Lösungen über den Leerversuch, die sich bis in die dritte Minute hinein erstreckt, kann demnach hier nicht mit dem Übergang von Fe^{II} zu Fe^{III} in Zusammenhang gebracht werden.

[1]) Phys. Ch. 37, 257 (1901). [2]) C. rend. 146, 1415 (1908).

Digitized by Google

Wir finden keine Erklärung für die vorliegenden Verhältnisse. Man konnte daran denken, daß die Eisenkatalyse durch das gebildete Jod sich selbst hemme, allein Versuche mit vorheriger Jodzugabe wiesen den gleichen Unterschied im anfänglichen Umsatz auf.

Versuch 7, g und i. In der K-J-Lösung wurde jeweils 0,38 g Jod = 31,0 ccm $^{n}/_{10}$-aufgelöst, entsprechend 6,2 ccm pro Pipettenprobe. Temp. 0°.

t	g″	i″	Nach Abzug der 6,2 ccm	
			g″	i″
30″	7,1	8,6	0,9	2,4
$1^1/_2'$	8,7	11,8	2,5	5,6
$2^1/_2'$	10,0	13,5	3,8	7,3
$3^1/_2'$	11,0	15,1	4,6	8,9
$4^1/_2'$	12,1	15,8	5,9	9,6

Die Änderung der Acidität während der Reaktion konnte auch keine Erklärung geben. Dies zeigt schon der ähnliche Verlauf in 7 und 8, wo von Anfang an bedeutende Unterschiede herrschen.

In essigsaurer, mit Acetat gepufferter Lösung ($p_H = 4{,}4$) kommt die Fe-Wirkung so gut wie völlig zum Verschwinden. Nicht einmal der anfängliche Einfluß von Fe^{II} ist deutlich wahrzunehmen.

Drei Ansätze mit je 10 ccm 2m-KJ-Lösung, 24 ccm n-Essigsäure, 6 ccm n-Na-Acetat, 5 ccm Wasser, A ohne Eisen, B mit 1 ccm $^{m}/_{10}$-$FeSO_4$-, C mit 1 ccm $^{m}/_{10}$-Eisenalaunlösung. Dazu bei 0° je 5 ccm 2n-H_2O_2. Pipettenproben zu 10 ccm. H_2O_2-Titer 20,15 $^{n}/_{10}$. Fe-Äquivalent 0,2 ccm $^{n}/_{10}$.

t	A	B	C
30″	0,4	0,7	0,4
$1^1/_2'$	1,5	1,7	1,5
$2^1/_2'$	2,3	2,4	2,3
$3^1/_2'$	3,1	3,2	3,0
$4^1/_2'$	3,9	3,9	3,8

Unter diesen Bedingungen gleicht sich der Verlauf dem einer monomolekularen Reaktion einigermaßen an,

Digitized by Google

während in stärker saurer Lösung, auch bei Abwesenheit von Eisen, kompliziertere Reaktionsverhältnisse vorzuliegen scheinen.

Abschließendes.

Wenn zum Schluß aus den zahlreichen Versuchsreihen einige allgemeine Folgerungen gezogen werden, so läßt sich vor allem sagen, daß der Übergang des Eisen*ions* durch H_2O_2 in eine höhere peroxydartige Stufe, deren Auftreten nicht bestritten werden soll, bei der Aktivierung des Hydroperoxyds eine untergeordnete Rolle spielt. Hierdurch kommen nur mäßige katalytische Wirkungen zustande, wie sie an dem einfachen System Fe^{III}–H_2O_2 in dieser Untersuchung mehrfach festgestellt sind.

Von wesentlicher Bedeutung erscheint uns der primäre Oxydationsstoß, der weit über das Äquivalent jedes stöchiometrisch diskutierbaren Eisenperoxyds hinausgeht und den wir bei allen aliphatischen Oxy- und Aminosäuren, die geprüft wurden, aber auch bei der Ameisensäure, stark ausgeprägt finden, während er bei den Ketosäuren zurücktritt. Die erste Annahme über das Wesen dieser Erscheinung, die wir auch schon geäußert haben, geht dahin, daß Fe^{II} durch Komplexbildung mit dem Substrat vor der Oxydation zu Fe^{III} eine Zeit lang geschützt bleibt, so daß es das wohl ebenfalls eingelagerte Hydroperoxyd zur Oxydation des Substrats (der Oxysäure usw.) aktivieren kann. Wir möchten aber auch noch eine andere Erklärungsmöglichkeit berühren, die sich aus dem Umstand ergibt, daß gerade diejenigen Substrate, die dehydriert werden können, die nachhaltige Aktivierung des zweiwertigen Eisens in Erscheinung treten lassen. Man könnte auch daran denken, daß in dem Fe^{II}-Komplex die von der Oxydation betroffenen Wasserstoffatome aktiviert und so dem Hydroperoxyd dargeboten werden, wodurch das Eisen länger geschützt bliebe. Unsere Beobachtung, daß Dioxymaleinsäure Chinon und Methylenblau rasch hydriert, läßt wenigstens deren Oxydation als das Ergebnis der Dehydrierung eines Stoffs mit labilem Wasserstoff erscheinen. Wir möchten aber auf diese Seite der Frage vorerst nicht näher eingehen.

Digitized by Google

Für wenig wahrscheinlich halten wir einen Erklärungsversuch, nach dem der primäre Oxydationseffekt so zu deuten wäre, daß ein Peroxyd FeO_2 oder Fe_2O_5 unter Abgabe von 2 bzw. 3 Äquivalenten Sauerstoff wiederholt auf die Stufe des zweiwertigen Eisenions zurückfällt. Solche Peroxyde müßten doch wohl, wie dies auch von Manchot angenommen wird, im Übergang in Fe^{III} den Abschluß ihrer Oxydationsfähigkeit finden, wenigstens in so einfach liegenden Fällen wie z. B. dem der Ameisensäure.

Ein klares Bild gewährt die durch Eisen katalysierte H_2O_2-Oxydation solcher Substanzen, die schon durch Fe^{III} allein oxydiert werden und deren Oxydation mit H_2O_2 dadurch beschleunigt wird, daß die Konzentration des wirksamen Fe^{III} dauernd aufrechterhalten wird. Dazu kommt sicherlich auch noch die überlegene Leistung von $H_2O_2 + Fe^{II}$, das bei nicht zu hoher H_2O_2-Konzentration im Gleichgewicht vorhanden sein wird. Dies zeigen die Versuche an der Glykolsäure und am Acetessigester, die auf S. 9 und 44 beschrieben sind. Hierher gehören außerdem noch die chinogenen zweiwertigen Phenole und ihre Carbonsäuren, ferner o- und m-Oxy-benzoesäure.

Wenn man sich eine Vorstellung darüber machen will, welches der experimentell fixierten Systeme für eine peroxydähnliche Wirkung des Eisens in der Zelle in Betracht kommen könnte — wir hüten uns dabei, in dem System Hydroperoxyd–Eisen ein Peroxydasemodell, d. h. ein Fermentmodell zu erblicken —, so ist es jedenfalls das zuletzt definierte. Verschiedene Oxysäuren, Aminosäuren, und die aufgeführten Phenole, auch Sulfhydrylverbindungen könnten bei Gegenwart kleiner Mengen Eisen durch Hydroperoxyd katalytisch oxydiert werden. Unter der Wirkung des primären Fe^{II}-Effektes ließe sich auch an die Einbeziehung anderer Stoffe in den Oxydationsprozeß denken, obwohl darüber noch keine Versuche vorliegen.

Es ist weiterhin nicht auszuschließen, daß in der Zelle peroxydatische Prozesse vor sich gehen, in denen unmittelbar kein Substrat oder Reaktionsprodukt zugegen sein muß, das Fe^{III} in Fe^{II} zurückverwandelt. Wir haben gezeigt,

Digitized by Google

daß der durch die aktivierende Wirkung des zweiwertigen Eisens bedingte relative Umsatz mit der Abnahme der Hydroperoxydkonzentration steigt. Hydroperoxyd kann aber in der Zelle sicher nur in ganz minimalen Konzentrationen auftreten, so daß hier geringe Mengen Fe^{II} verhältnismäßig viel H_2O_2 aktivieren könnten. Für die Behandlung biologischer Fragen dürften durch unsere Versuche einige chemische Grundlinien gegeben sein. Der Hypothese, daß die Peroxydasen der Zelle ihre Wirkung komplex gebundenem Eisen verdanken, wie W. Madelung[1]) für wahrscheinlich hält, stehen die wichtigen Ergebnisse der Willstätterschen Enzymstudien[2]) entgegen. Immerhin besteht eine weitgehende Parallele in der Reaktionsweise, die in neuerer Zeit im Institut von Hopkins durch D. C. Harrison und S. Thurlow[3]) an der Peroxydase der Milch experimentell begründet wurde. Es gelang, die Wirkung des Ferments fast in allen Einzelheiten durch minimale Mengen zweiwertigen Eisens zu erreichen.

Die Abhängigkeit der H_2O_2-aktivierenden Leistung des Eisens von der Natur seiner komplexen Bindung, deren Bedeutung neben anderen Autoren namentlich Wolff und de Stöcklin[4]) erkannt haben und auf die auch Madelung ausdrücklich hinweist, ist durch die Untersuchung von Kuhn und Brann am Blutfarbstoff und seinen eisenhaltigen Derivaten genau erforscht worden. Für die Aktivierung des molekularen Sauerstoffs durch Eisen sind nach Warburg, Baudisch u. a. ähnliche Voraussetzungen erforderlich. Wir sind damit beschäftigt, die von uns vermuteten Beziehungen zwischen den beiden Vorgängen näher zu untersuchen.

---

[1]) H. 71, 204 (1911).
[2]) A. 416, 21 (1918); 422, 47 (1921); 430, 269 (1922).
[3]) Biochem. Journ. 20, 217 (1926).
[4]) C. rend. 147, 1489 (1908); 148, 424, 1404 (1909); 153, 139 (1911).

Digitized by Google

Über komplexe Stickoxydverbindungen und das sogenannte einwertige Eisen;

von *Hans Reihlen* und *Adolf v. Friedolsheim.*

[Aus dem Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe.]

(Eingelaufen am 24. Juni 1927.)

Es ist allgemein bekannt, daß man aus rein chemischen Daten — der Analyse — niemals das Atomgewicht eines Elements, sondern nur den niedersten dafür möglichen Wert, das Äquivalentgewicht der höchsten Oxydationsstufe ermitteln kann.

Es gibt aber mehrere physikalische Methoden, um mit Sicherheit vom Äquivalentgewicht zum Atomgewicht zu kommen.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn es sich darum handelt, die Wertigkeit eines Elements in homöopolarer Bindung festzustellen. In den Verbindungen vom Typus MeO_2 kann Me z. B. K, Ba, Mn oder ein anderes Element sein. In den Verbindungen vom Typus XBr_3 kann X ebensogut NH_4, Rb, Cs wie Al oder P sein. Die Formel sagt uns nur, daß Me in diesen Verbindungen nicht mehr als positiv vierwertig, X nicht mehr als positiv dreiwertig sein kann, also die maximale Wertigkeit. Wie man von da aus im einzelnen Fall zur wahren Wertigkeit kommt, ist jedem Chemiker bekannt. Aber ein Verfahren, das in dieser Frage prinzipiell zum Ziel führen muß, gibt es nicht.

Oft hilft das periodische System, aber in den Fällen, wo es sich um niedere Oxydationsstufen oder um Metalle wie Cu, Au, Ce handelt, läßt es uns im Stich. Manchmal läßt sich der Reaktionsmechanismus der Synthese aufklären, aber was eigentlich vor sich geht, wenn $Fe(CN)_2$

Digitized by Google

sich mit 4KCN unter mächtiger Wärmeentwicklung zu $K_4[Fe(CN)_6]$ umsetzt, weiß niemand. Der Umstand, daß das Ionenumsetzungspotential

$$Fe^{++} - Fe^{+++} + 0{,}75 \text{ Volt};$$
$$[Fe(CN)_6]''' \rightarrow [Fe(CN)_6]''$$

nur 0,40 Volt beträgt, sowie die Tatsache, daß das Ferricyankalium in zwei isomeren Formen auftritt, die mit der Wernerschen Vorstellung, nach der die 6 Cyanreste räumlich und chemisch gleich gebunden um das Eisenatom liegen sollen, unvereinbar ist, berechtigen jedenfalls zu der Behauptung, daß man über die Bindungs- und Ladungsverhältnisse im Innern eines Komplexes herzlich wenig weiß. Sicher ist nur die maximal mögliche Wertigkeit. Wenn wir sagen: das Eisen im roten Blutlaugensalz ist dreiwertig, so bedeutet das nur, daß es maximal dreiwertig ist. Darüber, ob der Körper nicht etwa gemäß I aufgebaut ist, also

$$\text{I } \left[\begin{matrix} C\equiv N'' \\ | \\ C\equiv N'' \end{matrix} Fe(CN)_4\right]K_3, \qquad \text{II } [Co(NH_3)_5NO]Cl_2,$$

positiv einwertiges Eisen enthält, sagt uns seine Zusammensetzung nichts.

Wir wollen uns durchaus nicht für diese Formel einsetzen, aber für die Beurteilung des folgenden ist es notwendig, sich darüber klar zu sein, daß man auch in scheinbar ganz eindeutig liegenden Fällen aus der Zusammensetzung eines Komplexsalzes allein nichts darüber sagen kann, welche Säurereste als solche und welche als Neutralteile im Komplex gebunden sind.

Für gewisse Stickoxydverbindungen sind A. Werner und P. Karrer[1]), ausgehend von einer Untersuchung von Sand und Genssler[2]) über die Pentammin–nitroso-kobaltsalze von der Formel II, die in einer schwarzen und einer roten Reihe auftreten, zu folgendem Schluß gekommen, den wir sinngemäß — der Kürze halber jedoch nicht ganz wörtlich — wiedergeben:

[1]) Helv. chim. **1**, 59 (1918).
[2]) A. **329**, 194 (1903).

Digitized by Google

„Über die Bindungsweise der Gruppe NO in der schwarzen Reihe kann nur ausgesagt werden, daß sich die Nitrosogruppe in ähnlicher Bindung befindet, wie der Sauerstoff in den Oxykobaltiaken, NO ist durch eine Nebenvalenz mit dem Kobalt verbunden (III).

$$\text{III}\quad \left[(NH_3)_5\overset{II}{Co}\cdots NO\right]X_2.$$

Die rote Reihe ist bimolekular und zweifellos den Acido-pentammin-cobaltisalzen zuzuzählen.

Die rote Verbindung ist somit gemäß IV aufzufassen.

$$\text{IV}\quad [(NH_3)_5Co{-}(N_2O_2){-}Co(NH_3)_5]X_4.$$

Durch Säuren wird das Radikal N_2O_2 jedenfalls als $N_2O_2H_2$ herausgespalten. Diese Verbindung ist aber so unbeständig, daß sie sofort unter Wasserabspaltung in N_2O übergeht. Da aber weder die Isolierung von $H_2N_2O_2$, noch die Synthese aus $[(NH_3)_5CoCl](NO_3)_2$ und Silberhyponitrit gelungen ist, müssen wir uns damit begnügen ... die Körper als Di-nitroso-pentamin-cobaltisalze zu bezeichnen."

Überträgt man diese Gedanken auf die Stickoxydeisenverbindungen, so ergibt sich folgendes: Die Verbindungen $(NO)FeX_2$ und $(NO)_2FeX$ können aufgefaßt werden als:

$$\text{V}\quad NO\cdots Fe{=}X_2 \quad\text{oder}\quad \text{VI}\quad X_2{=}Fe{-}ON{=}NO{-}Fe{=}X_2,$$

$$\text{VII}\quad \begin{matrix} NO \\ NO \end{matrix}\!\!\diagdown\!\!\diagup Fe{-}X \quad\text{oder}\quad \text{VIII}\quad \begin{matrix} N{-}O \\ \| \\ N{-}O \end{matrix}\!\!\diagdown\!\!\diagup Fe{-}X.$$

In V wäre das Eisen + 2-, in VII + 1-, in VI und VIII + 3-wertig.

Demgegenüber vertreten Manchot und Gall[1]) den Standpunkt, daß das NO, weil es in gewissen Komplexsalzen als Neutralteil gebunden ist, immer nur als solcher und niemals als Säurerest gebunden sein könne.

Es ist einleuchtend, daß die Frage, ob das Eisen in der Verbindung $(NO)_2FeSK$ ein- oder dreiwertig ist, nur auf dem Weg des Aufbaus, niemals auf dem des Abbaus geführt werden kann, denn wenn, wie Belluci und Cesaris[2]) gezeigt haben, bei der sauren Zersetzung $2Fe^{II}$, 2NO und N_2O entstehen, während sich bei der alkalischen Zersetzung

[1]) B. 59, 1059 (1926).

[2]) Atti, 5 17, I 424 (1908).

Digitized by Google

ausschließlich Fe^{III} und N_2O bildet, so kann man ebensogut sagen, das hypothetische Fe^{I} habe das NO zu N_2O reduziert oder das NO sei von vornherein als Säurerest an dreiwertiges Eisen gebunden gewesen und als $H_2N_2O_2$, bzw. N_2O und H_2O abgespalten worden. Auch wenn man synthetisch vorgeht, genügt es keineswegs, irgendeine Reaktion, bei der dieser oder ein ähnlicher Körper entsteht, ihrem quantitativen Verlauf nach aufzuklären, denn ganz gleichgültig, ob ein Eisenatom vom zweiwertigen in den einwertigen Zustand reduziert wurde und dann das NO als solches angelagert hat, oder ob ein Eisenatom vom zweiwertigen in den dreiwertigen Zustand oxydiert wurde und gleichzeitig 2 Moleküle Stickoxyd zu $H_2N_2O_2$ reduziert wurden, stets muß eine äquivalente Menge eines Oxydationsproduktes entstehen, und man kann ihm nachher nicht ansehen, ob seine Bildung auf die Eisen- oder die Stickoxydreduktion zurückzuführen ist. Wir werden einen solchen Fall weiter unter kennen lernen (vgl. Gleichung (4)). Entscheiden kann man diese interessante Frage nur, wenn man eine Reaktion ausfindig macht und quantitativ aufklärt, bei der neben dem fraglichen Körper nichts entsteht als entweder ein Oxydationsprodukt des Stickoxyds oder ein Oxydationsprodukt des zweiwertigen Eisens. Ist ein Teil des Stickoxyds oxydiert worden, so kann nicht gleichzeitig ein anderer Teil des Stickoxyds zu $H_2N_2O_2$ reduziert worden sein, wenn nicht die zu einer solchen Disproportionierung nötige, sehr bedeutende Energie zugeführt wird.

In diesem Fall wäre der Beweis für die Nullwertigkeit des Stickoxyds und damit zugleich der für die Einwertigkeit des Eisens in der fraglichen Verbindung geführt.

Entsteht andererseits als Oxydationsprodukt nichts als die äquivalente Menge dreiwertigen Eisens, so ist der Gegenbeweis geführt, daß nicht das Eisen, sondern das Stickoxyd reduziert worden war, und dies ist, wie wir sehen werden, der Fall.

Von all den für eine derartige Untersuchung in Betracht kommenden Verbindungen mußte sich der von

Digitized by Google

K. A. Hofmann und Wiede[1]) entdeckte Körper ($(NO)_2Fe—SC_2H_5$) IX für unsere Zwecke am besten eignen, weil er dank seiner chemischen Widerstandsfähigkeit und seiner angenehmen Löslichkeitseigenschaften — er ist unlöslich in Wasser, aber leicht löslich in Äther und anderen organischen Lösungsmitteln — leicht quantitativ isoliert werden kann.

Da es schon lange bekannt ist, daß N_2O_3 und NO von Eisen-(II)-hydroxyd zu $H_2N_2O_2$, H_2NOH und NH_3 reduziert wird[2]) lag es nahe, für die Bildung des Hofmannschen Körpers (IX) folgenden Reaktionsverlauf anzunehmen (1):

$$(1)\quad 2Fe(OH)_2 + 2NO + HSC_2H_5 = Fe(OH)_3 + \begin{matrix} N-O \\ \| \\ N-O \end{matrix}\!\!>\!Fe—SC_2H_5 + H_2O.$$

Diese Gleichung entspricht in ihrer linken Seite nahezu den von K. A. Hofmann und Wiede angegebenen Versuchsbedingungen — eine Reaktionsgleichung haben die Genannten nicht aufgestellt —, doch betrug ihre Ausbeute nur etwa ein Viertel der nach unserer Gleichung zu erwartenden Menge an Eisendinitroso-mercaptid. Durch Arbeiten in einer geschlossenen Apparatur und eine andere Art der Aufarbeitung erhielten wir etwa 80 Proc. Ausbeute (berechnet auf das angewandte Eisen und Mercaptan; auf NO berechnet etwas mehr).

Der Grund, warum die Reaktion nicht quantitativ im Sinne obiger Gleichung verläuft, ist in der Hauptsache folgender: Neben (1) verläuft noch folgende Reaktion:

$$(2)\quad 2Fe(OH)_3 + 2HSC_2H_5 = 2Fe(OH)_2 + (SC_2H_5)_2 + 2H_2O.$$

Diese Reaktion (2) entspricht vollkommen der Oxydation von H_2S zu H_2S_2, bzw. der Bildung von FeS_2 aus Ferrihydroxyd und Schwefelwasserstoff (3).

$$(3)\quad 2Fe(OH)_3 + 3H_2S = FeS + FeS_2 + 6H_2O.$$

---

[1]) Z. a. Ch. 9, 300 (1895).

[2]) W. Zorn, B. 15, 1258 (1882) und Dunstan u. Dymond, J. chem. Soc. 51, 646 (1887).

Digitized by Google

Verwendet man also nur die für die Gleichung (1) berechnete Menge Mercaptan, so wird ein Teil davon in dieser Nebenreaktion verbraucht, und man kann keine 100 Proc. Ausbeute an $(NO)_2FeSC_2H_5$ bekommen. Läßt man aber weiteres Mercaptan und Stickoxyd einwirken, so wird das nach Gleichung (2) gebildete $Fe(OH)_2$ weiter nach Gleichung (1) reagieren, und dieses Spiel wiederholt sich, bis alles Eisen in die Hofmannsche Verbindung übergeführt ist.

Die Gesamtgleichung der Reaktion lautet dann:

(4) $2Fe(OH)_2 + 4HSC_2H_5 + 4NO = 2Fe(ON)_2SC_2H_5 + S_2(C_2H_5)_2 + 4H_2O.$

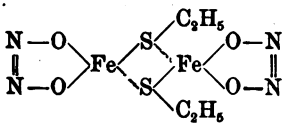
Wir stellten fest, daß der Gesamtvorgang zu 93 Proc. nach dieser Gleichung verläuft, und daß eine Vermehrung der Mercaptanmenge zu keiner weiteren NO-Aufnahme führt. Wie oben ausgeführt, sagt die Gleichung (4) trotz ihrer Einfachheit nichts Eindeutiges über den Mechanismus der Reaktion aus. Man kann sie, zum mindesten rein formal, auch im Sinne der Manchotschen Theorie deuten und sagen: das zweiwertige Eisen hat hier als Oxydationsmittel gewirkt und das Mercaptan zum Diäthyldisulfid dehydriert, wobei es selbst zu einwertigem Eisen reduziert wurde. So sehr diese Erklärung jedem chemischen Gefühl widerspricht, ist sie doch ohne Kenntnis der Oxydationspotentiale $Fe^{+} \rightarrow Fe^{++}$ und $2HSC_2H_5 \rightarrow S_2(C_2H_5)_2$ nicht streng widerlegbar. Gleichung (1) dagegen beweist eindeutig, daß das Eisen oxydiert, nicht reduziert worden war.

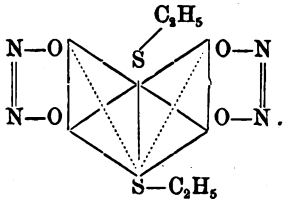
Über die Konstitution der fraglichen Verbindung ist folgendes zu sagen: K. A. Hofmann und Wiede (a. a. O.) haben ihr Molekulargewicht kryoskopisch in Benzol bestimmt und zu 347 ± 7 gefunden und damit bewiesen, daß dem Körper die bimolekulare Formel (X) $Fe_2(NO)_4(SC_2H_5)_2$ [354] zukommt. Im Gegensatz zu Manchot, der dieser Tatsache nur eine sekundäre Bedeutung zumißt, sind wir der Ansicht, daß der Körper im Sinne der Wernerschen Theorie gar nicht monomolekular sein kann.

Der negativ zweiwertige Schwefel ist im gesättigten Zustand koordinativ dreiwertig, das Eisen je nach Art der

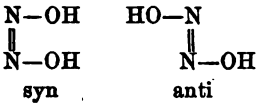
Digitized by Google

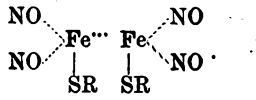
Liganden koordinativ vier- oder sechswertig. Dies führt zwangsläufig zu der Strukturformel XI:

XI 

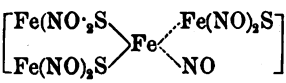


Die beiden Eisentetraeder haben eine Kante gemeinsam, deren Ecken durch zwei Schwefelatome besetzt sind. Das Raumbild zeigt auch ohne weiteres, daß die untersalpetrige Säure in ihrer Synform vorliegen muß:



XII 

Da in den nicht komplexen Salzen die untersalpetrige Säure höchst wahrscheinlich in ihrer Antiform vorliegt, erscheint es nunmehr erklärlich, daß die Synthese derartiger Körper aus Hyponitriten und Ferri- bzw. Cobaltisalzen nicht gelingt. Die von Manchot und Linckh[1]) unter Vorbehalt angegebene Formel XII erscheint auch wegen der darin enthaltenen Fe‴Fe-Bindung wenig wahrscheinlich, das gleiche gilt für ihre Formel XIII der Russinschen Salze von der Zusammensetzung $Fe_4(NO)_7S_3K$:

XIII 

Der Grundgedanke, der zu dieser Formel geführt hat, daß dieser komplizierte Körper aus $3Fe(NO)_2SK + Cl_2FeNO - 2KCl$ entsteht, ist durch die Synthese der genannten Autoren bewiesen. Die Formel muß aber, da $\{Fe(NO)_2S\}K$ bimolekular ist, verdoppelt werden. Formel XIV ist sterisch möglich und enthält weder eine Fe‴Fe-Bindung, noch koordinativ zweiwertigen Schwefel:

XIV $[(N_2O_2)_2Fe_2^{III}S_2 = Fe^{II}(NO)—S_2Fe_2^{III}(N_2O_2)_2—Fe^{II}(NO) = S_2Fe_2^{III}(N_2O_2)_2]K_2$.

[1]) B. 59, 415 (1926).

Digitized by Google

In Lösung scheint der Komplex praktisch vollkommen in seine Komponenten zerfallen zu sein, ähnlich wie dies bei dem komplizierten Platinkomplex XV[1]) der Fall ist, der, obwohl unzersetzt umkrystallisierbar, fest kupferrot, in Lösung aber farblos wie seine Komponenten ist.

Anders scheint uns der Befund von Manchot und Linckh (a. a. O.), daß sich das Absorptionsspektrum der Verbindung (XIV) praktisch additiv aus dem der Komponenten zusammensetzt, nicht erklärlich.

Daß im festen Zustande hier kein Gemisch, sondern eine einheitliche Verbindung vorliegt, steht außer allem Zweifel.

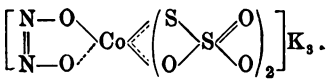
Denkt man sich in diesen Versuchen das Kaliumsulfid bzw. Mercaptan durch Kaliumthiosulfat ersetzt, so ist analog Gleichung (4) statt Diäthyldisulfid Kaliumtetrathionat zu erwarten. Es scheint uns keineswegs auffällig, wenn diese recht labile Verbindung oder das von Manchot und seinen Schülern stets im Überschuß angewandte Thiosulfat selbst mit Stickoxyd Nebenreaktionen eingeht, so daß der von den Genannten beobachtete Mehrverbrauch von Stickoxyd nicht als Beweis dafür angesehen werden kann, daß es sich hier um prinzipiell andere als die von uns aufgeklärten Reaktionen handle. Im inneren Aufbau der Mercaptan- und Thiosulfatkomplexe ist allerdings insofern ein Unterschied zu erwarten, als der Thiosulfatrest wie der Schwefelsäurerest sowohl eine als auch zwei Koordinationsstellen besetzen kann. Man kann deshalb die Thiosulfatverbindungen monomolekular formulieren, ohne wie bei den Mercaptanverbindungen mit den Erfahrungen der Koordinationslehre in Konflikt zu kommen. Wegen der optischen Analogie[2]) mit der Mercaptanverbindung fassen wir den Thiosulfatkomplex $\{Fe(NO)_2S_2O_3\}K$ als bimolekular analog XI auf, indem wir uns C_2H_5 durch SO_3K ersetzt denken. Die Kobaltverbindung, die zwei Thiosulfatreste im Molekül enthält, ist am einfachsten monomolekular zu formulieren (XVI).

---

[1]) A. Werner, Z. a. Ch. 12, 46 (1896).

[2]) Manchot u. Linckh, a. a. O.

Digitized by Google

XV $5\,K_3[PtCy_4] + K_2[PtCy_4Cl_2]$ XVI 

Das Kobalt, das Manchot[1]) hier als einwertig betrachtet, ist unserer Ansicht nach hier positiv dreiwertig und koordinativ sechswertig wie in allen bis jetzt bekannten, gegen Luftsauerstoff beständigen Kobaltkomplexsalzen, und der Körper ist ein ganz normales inneres Komplexsalz.

Wir sind ferner der Meinung, daß auch das Kohlenoxyd in ähnlich gebauten Komplexsalzen nicht als solches, sondern in Form Pseudosalze bildender Reduktionsprodukte vorliegt, in denen, wie bei den polymeren Knallsäuren, zwei oder mehr Kohlenstoffatome aneinander gebunden sind.

Die Carbonyle des Eisens und Nickels — Verbindungen, die formal nur aus nullwertigen Metallatomen und Kohlenoxyd bestehen — ähneln in ihrer Beständigkeit und Leichtflüchtigkeit, sowie in ihren Löslichkeitseigenschaften weit mehr den Acetylacetonaten als etwa den Verbindungen vom Typ des $[Co(NH_3)_6]$, dem sie gewöhnlich an die Seite gestellt werden.

Versuche.

Die Apparatur bestand aus einem Rundkolben mit langem Hals, durch den gasdicht ein Tropftrichter und die Röhren für die Gaszu- und -abfuhr eingeführt waren. Das Ganze war starr mit einer Schüttelmaschine verbunden, so daß stark und andauernd geschüttelt werden konnte, ohne daß Undichtigkeiten entstanden. Die Gaszuleitung stand durch einen Dreiweghahn mit einer Gasbürette (Meßgenauigkeit 2 Proc.) für das Stickoxyd, und diese mit einem großen Gasometer in Verbindung. Dazwischen lagen zwei Waschflaschen mit Kalilauge. Durch eine einfache Hahndrehung konnte die Apparatur mit reinem Stickstoff gefüllt werden. Die Gasableitung führte ebenfalls über einen Dreiweghahn einerseits zur Ölpumpe, andererseits über Waschflaschen mit Salpetersäure und Lauge zur Aufnahme des überschüssigen Mercaptans durch eine Wasserstrahlpumpe ins Freie.

Zunächst wurden 10,5 g festes Ferrosulfat in den Kolben eingewogen und die Apparatur evakuiert. Durch den Tropftrichter ließ man 50 ccm luftfreies Wasser zufließen, das in dem Vakuum natürlich zum Kochen kam.

[1]) B. 59, 2445 (1926).

Digitized by Google

Darauf wurde die berechnete Menge Mercaptan in der berechneten Menge sechsfach normaler Kalilauge gelöst und ebenfalls in den Kolben eingesaugt und mit Wasser nachgespült.

Nunmehr wurde die Verbindung zur Stickoxydbürette geöffnet, und die Schüttelmaschine in Tätigkeit gesetzt. Die Hälfte des Stickoxyds wird außerordentlich rasch absorbiert, der Rest wesentlich langsamer. 90 Proc. der im ganzen absorbierbaren Gasmenge werden in längstens 15 Minuten aufgenommen, und die Apparatur blieb dann noch $^1/_2$ Stunde im Gang. Der zunächst zähflüssige, mißfarbige Brei von Ferrohydroxyd und Ferromercaptid wird tief olivgrün und dünnflüssig. Ganz zum Schluß der Stickoxydaufnahme schlägt die Farbe plötzlich in ein helles Braun um, das dem einer Suspension von Ferrihydroxyd zum Verwechseln ähnlich sieht. Auf dem Boden des Kolbens und manchmal auch an der Oberfläche zeigt sich eine kleine Menge tiefschwarzer Krystalle. Das Stickoxyd wird nun durch Stickstoff verdrängt und die Reaktionsmasse zentrifugiert. Die klare wäßrige Lösung wird abgegossen, und der Niederschlag, der aus Ferrihydroxyd und dem eigentlichen Reaktionsprodukt, dem Bis-hyponitrito-eisen-(III)-mercaptid besteht, einmal mit absolutem Alkohol und dann drei- bis viermal mit Äther auf der Zentrifuge extrahiert. Durch Abdampfen des Alkohols und Äthers erhält man den Körper in schönen Krystallen, Schmelzp. 78°. Der Rückstand erwies sich als Eisen-(III)-hydroxyd, frei von Eisen-(II)-verbindungen. Er wurde in Salpetersäure gelöst, und in einem aliquoten Teil wurde das Eisen gewichtsanalytisch bestimmt.

Das bei den Versuchen mit viel Mercaptan entstehende Diäthyldisulfid ist trotz seines ziemlich hohen Siedepunktes anscheinend recht leicht flüchtig. Man muß, wenn man es gewinnen will, darauf verzichten, die Reaktionsmasse vor der Weiterverarbeitung gründlich mit Stickstoff auszuspülen, ein Verzicht, zu dem wir uns wegen des, dem ungespülten Reaktionsprodukt natürlich anhaftenden, fürchterlichen Mercaptangeruchs nur in zwei Fällen entschlossen haben. Man findet das Diäthyl-disulfid teils in der wäßrigen Lösung, teils in dem alkoholischen und ätherischen Auszug, aus denen es sich durch vorsichtiges Eindampfen oder durch Wasserzusatz als ein auf Wasser eben

Digitized by Google

schwimmendes Öl abscheiden läßt. Auf seine quantitative Bestimmung haben wir verzichtet, weil sie experimentell mit so großen Unannehmlichkeiten verbunden ist und, wie oben eingehend auseinandergesetzt wurde, für die Deutung des Reaktionsverlaufs keinerlei Wert besitzt.

Von sehr großer Bedeutung ist die Menge des zugesetzten Alkalis. Während Stickoxyd in saurer Lösung von Eisen-(II)-salzen nur sehr langsam reduziert wird, laufen in neutraler oder, richtiger gesagt, schwach alkalischer Lösung mindestens drei Reaktionen nebeneinander, nämlich die Bildung von untersalpetriger Säure, Hydroxylamin und Ammoniak. Sie brauchen 1, 3 bzw. 5 Atome Eisen-(II) pro Molekül Stickoxyd. Nach dem Massenwirkungsgesetz ist ohne weiteres klar, daß eine Verringerung der Eisenkonzentration die unerwünschte Bildung von Hydroxylamin und Ammoniak viel stärker verzögern muß als die der untersalpetrigen Säure. Tatsächlich erhielten wir wesentlich schlechtere Ausbeuten, wenn wir zunächst nur die Hälfte der berechneten Menge Lauge zu dem Eisen-(II)-sulfat zusetzten und den Rest der Lauge entsprechend der in diesem Falle besonders rasch verlaufenden Stickoxydaufnahme zutropfen ließen. Ein Überschuß an Lauge verlangsamt den Reaktionsverlauf außerordentlich und scheint dadurch Anlaß zu Nebenreaktionen zu geben. Als besonders vorteilhaft erwies es sich, 95 Proc. der berechneten Laugenmenge mit dem Mercaptan zuzugeben und den Rest der Lauge, erst nachdem nahezu alles Stickoxyd aufgenommen ist, einfließen zu lassen. Nach Beendigung der Stickoxydaufnahme wurde stets noch etwas Lauge hinzugefügt, um mit Sicherheit alles Eisen auszuscheiden. Will man nicht nach Gleichung (1) sondern (4) arbeiten, so empfiehlt es sich, wenn die Stickoxydaufnahme träge wird, einige Kubikzentimeter 2 n-Schwefelsäure und, nach kurzem Schütteln, die äquivalente Menge Lauge zuzusetzen. Offenbar wird das Eisenhydroxyd von dem Mercaptid okkludiert und so, ohne diesen Kunstgriff, der Reaktion entzogen.

Die Angaben der Kubikzentimeter Stickoxyd beziehen sich auf 0° und 760 mm. Die Wasserdampftension und, bei den Versuchen mit überschüssigem Mercaptan, die Tension des letzteren sind in Abzug gebracht.

Digitized by Google

Die Tabelle gibt die Ergebnisse der einzelnen Versuche wieder. Stets wurden 10,5 g $FeSO_4 + 7H_2O$ und 12 ccm 6 n-KOH angewandt. Die Mercaptanmenge betrug bei den Versuchen 1—4 1,20 g [$Fe : HSC_2H_5 = 1 : 1$, entsprechend Gleichung (1) S. 75]; bei Versuch 5 und 6 4,8 g [$Fe : HSC_2H_5 = 1 : 4$, entsprechend Gleichung (4) S. 76]; bei Versuch 7 9,6 g ($Fe : HSC_2H_5 = 1 : 8$, entsprechend einem großen Überschuß).

	NO ccm red.	$N_2O_2FeSC_2H_5$ g	Fe als $Fe(OH)_3$	% Ausb. auf Fe	ber. auf NO
Ber. nach (1)	845	3,33	1,05	100	100
Nr. 1	815	2,72	1,25	82	85
„ 2	800	2,60	1,28	78	83
„ 3	760	2,50	1,31	75	84
„ 4	765	2,00	1,44	60	67
Ber. nach (4)	1690	6,66	0,00	100	100
Nr. 5	1650	6,18	0,12	93	95
„ 6	1710	5,90	0,19	89	88
„ 7	1670	6,00	0,15	90	91

Bei Nr. 4 war die Lauge nicht auf einmal, sondern in 3 Portionen von 6,3, 3,3 und 3,0 ccm, bei Nr. 5 das Mercaptan in 3 gleichen Portionen zugesetzt worden. Bei den übrigen Versuchen waren Lauge und Mercaptan vor der Einwirkung des NO in das Reaktionsgefäß gebracht.

Der Karlsruher Hochschulvereinigung danken wir für die zur Verfügung gestellten Mittel.

Digitized by Google

Synthese des Iso-uroporphyrins und der carboxylierten Hämatinsäure [1]);

von *H. Fischer* und *Paul Heisel.*

(Mit 4 Figuren auf Tafel I).

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

(Eingelaufen am 2. Juli 1927.)

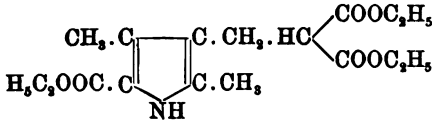
Uroporphyrin ist ein achtfach, Koproporphyrin ein vierfach carboxyliertes Ätioporphyrin. Die Konstitution des Uroporphyrins muß der des Koproporphyrins in bezug auf die Struktur des Porphinkerns sowohl wie die der Seitenketten durchaus analog sein, denn der Abbau von Uroporphyrin zu Koproporphyrin ist nach verschiedenen Methoden gelungen. Nur die Stellung der überzähligen Carboxylgruppen des Uroporphyrins ist noch nicht exakt bewiesen. Nach der leichten Überführung in Koproporphyrin ist natürlich die Malonsäurestellung die wahrscheinlichste, jedoch läßt sich die β-Stellung der Carboxylgruppe im Propionsäurerest nicht gänzlich von der Hand weisen, die allerdings das Entstehen eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms zur Folge hätte und mithin optische Aktivität des Uroporphyrins erwarten ließe, die sich nicht hat feststellen lassen. Auch war es mit Nenitzescu nicht gelungen, aus dem Methen der carboxylierten Kryptopyrrolcarbonsäure die ihr entsprechende Hämatinsäure zu erhalten. Nur durch Synthese konnten deshalb diese Verhältnisse geklärt werden. Körper vom Typ des Uroporphyrins mußten mit Hilfe der mit Nenitzescu synthetisch erhaltenen carboxylierten Kryptopyrrolcarbonsäure I zugänglich sein. Für die Synthese des Uroporphyrins käme die seines α-Carbäthoxyrestes beraubte Säure I bzw. ihr Ester in Betracht. Genau so wie Kryptopyrrol durch Bromierung ein Methengemisch ergibt, das

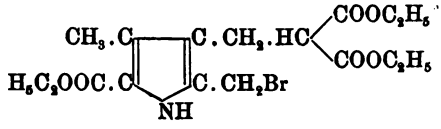
[1]) X. Mitteilung über Porphyrinsynthesen. [IX. Mitteilung vgl. A. 452, 268 (1927)].

Digitized by Google

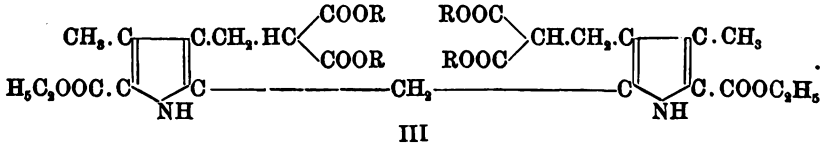
durch Behandlung mit Ameisensäure dann in Ätioporphyrin überging, so mußte das genannte Ausgangsmaterial auf dem analogen Wege das Uroporphyrin ergeben. Dieser Weg hat sich vorläufig als nicht gangbar erwiesen und zwar deshalb, weil es noch nicht gelungen ist, den α-Carbäthoxyrest in guter Ausbeute abzuspalten, so daß sich die weitere präparative Bearbeitung ermöglichen läßt. Die Versuche werden jedoch fortgesetzt.

Wir gingen zunächst die Synthese des Iso-uroporphyrins an, die mit Hilfe von I entsprechend der Iso-ätioporphyrinsynthese sich vollziehen lassen mußte. Die Bromierung des in α-Stellung carbäthoxylierten 2,4-Dimethyl-3-methylmalonsäureesters wurde in Äther durchgeführt und führte zu dem entsprechenden α-Methylbromkörper II, der sich mit Anilin zu einem gut krystallisierenden Anilid umsetzen ließ.

I 

II 

Bei der Wasserverkochung des Bromkörpers entstand unter Formaldehydentwicklung und Bromwasserstoffabspaltung in guter Ausbeute das entsprechende Methan III:



III

Ebensogut läßt sich die Methanbildung durch Kochen mit Methylalkohol–Bromwasserstoffsäure vollziehen, nur erfolgt hierbei eine Umesterung in β-Stellung zum Methylester.

Die Verseifung des Methans gibt das Hexanatriumsalz, aus dem die freie Säure sich gallertartig abscheiden läßt. Die Krystallisation der Verbindung ist noch nicht gelungen.

Digitized by Google

Zur Porphyringewinnung benutzten wir direkt das getrocknete Natriumsalz. Das Natriumsalz gibt beim Erhitzen mit Eisessig Porphyrin, jedoch in schlechter Ausbeute und es tritt hierbei Decarboxylierung ein. Das Porphyrin krystallisierte schlecht und war nach der Krystallform ein Gemisch von Kopro- und Iso-koproporphyrin.

Der Ester des Koproporphyrins wurde von Professor Steinmetz durch die krystallographische Untersuchung sichergestellt. Auf die Trennung der beiden Bestandteile haben wir verzichtet, dagegen besonders darauf geachtet, ob aus der Mutterlauge nicht noch das mit Andersag[1]) aus den Mutterlaugen des Iso-koproporphyrins abgeschiedene β-Iso-koproporphyrin nachweisbar sei. In der Tat war auch dies mit dem charakteristischen Schmelzpunkt seines Esters (135°) isolierbar. Der Mischschmelzpunkt mit dem Andersagschen Präparat ergab keine Depression.

Die Synthese des Iso-uroporphyrins gelang dann durch Anwendung der mit Halbig veröffentlichten „Kaltmethode". Das Natriumsalz der oben angegebenen Hexacarbonsäure wurde 40 Stunden lang mit Ameisensäure bei 40° unter Luftdurchleitung stehen gelassen. Der Kolbeninhalt erstarrte nach dieser Zeit zum großen Teil krystallisiert. Das Porphyrin wurde mit essighaltigem Wasser ausgewaschen und verestert. Der Ester ist durch große Krystallisationsfähigkeit ausgezeichnet (Fig. 2 auf Tafel I, S. 92). Nach der Analyse liegt eindeutig ein achtfach carboxyliertes Isoätioporphyrin vor, also ein Tetramethyl-tetra[methylmalonsäureester]-porphin. Die Beziehungen zum Iso-koproporphyrin konnten durch Decarboxylierung eindeutig klargestellt werden. Daß es sich in beiden Fällen um eine Isoform handelt, geht auch weiter aus dem Vergleich mit dem natürlichen Uroporphyrin-methylester hervor. Die Krystallform ist eine andere, der Schmelzpunkt liegt bei 263°, während der Uroporphyrinester bei 292° schmilzt. Der Mischschmelzpunkt ergab eine starke Depression.

Iso-uroporphyrinester läßt sich geradeso wie Uro-

[1]) Veröffentlichung erfolgt demnächst.

Digitized by Google

porphyrinester in Komplexsalze überführen, von denen zunächst Eisen- (Fig. 3) und Kupfersalz (Fig. 4) dargestellt wurden. Aus dem Eisen–Estersalz läßt sich durch Verseifung die freie Säure gewinnen, die nicht die gute Krystallisationsfähigkeit wie die des Eisenkomplexsalzes des freien Uroporphyrins besitzt. Die Krystallisationsfreudigkeit des letzteren ist so groß, daß es nach der Tierpassage aus dem Harn nach dem Ansäuern sofort krystallisiert, wie mit Andersag festgestellt wurde.

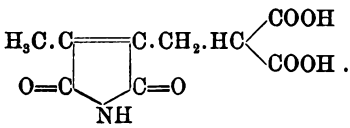
Durch Verseifung des Esters erhält man das freie Porphyrin, das in feuchtem Zustand sich in Wasser kolloidal löst, in allen Eigenschaften dem Uroporphyrin sehr gleicht. Aus Pyridin-Wasser oder verdünnter Ameisensäure krystallisiert es in Nädelchen (Fig. 1). Die Analyse, die zunächst mit einem bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Präparat durchgeführt wurde, ergab überraschenderweise Werte, die die Decarboxylierung zum 4-säurigen Porphyrin beweisen, eine Tatsache, die weiter erhärtet wurde durch Überführung in den schön krystallisierten Isokoproporphyrin-tetramethylester. Beim Trocknen bei 40° zur Gewichtskonstanz wurden auf das freie 8-säurige Porphyrin stimmende Zahlen erhalten. In Äther ist das Porphyrin vollkommen unlöslich, ebenso in allen übrigen indifferenten Lösungsmitteln. Spektroskopisch sind Uro- und Iso-uro-porphyrin deutlich verschieden. Iso-uroporphyrin zeigt eine Verschiebung um etwa 2 $\mu\mu$ nach Violett. Diese Tatsache ist einigermaßen erstaunlich, nachdem die beiden Porphyrine sich voneinander nur durch die Stellung der β-Substituenten unterscheiden; bis jetzt waren hier immer nur übereinstimmende spektroskopische Befunde vorhanden. Ein Urteil wird man sich erst bilden können, wenn die spektroskopischen Befunde zahlreicher isomerer Porphyrine, die in Arbeit sind, vorliegen. Die photographischen Aufnahmen veröffentlichen wir in der übernächsten Arbeit mit Andersag.

Wir haben das freie Iso-uroporphyrin mit Natriumamalgam bis zur Farblosigkeit reduziert, hieraus wieder durch Luftoxydation das Ausgangsmaterial erhalten, Ver-

Digitized by Google

suche, die bisher bei allen untersuchten Porphyrinen analog verliefen. Dies Resultat ist nicht ohne weiteres zu erwarten, denn wenn die Reduktion zur Leukoverbindung erfolgt ist, müssen alle Doppelbindungen abgesättigt sein und es wäre immerhin denkbar, daß bei der Reoxydation dann ein Gemisch von Porphyrinen entstünde. Ein solches Verhalten konnte bis jetzt in keinem Falle beobachtet werden, immer entstand wieder das Ausgangsmaterial.

Von besonderem Interesse war natürlich die Oxydation. Bei der Oxydation des Iso-uroporphyrins, die in 50-proc. Schwefelsäure mit Chromsäure unter den gleichen Bedingungen wie die Oxydation des Uroporphyrins durchgeführt war, ergab sich die carboxylierte Hämatinsäure, für die demgemäß nur die Strukturformel IV in Frage kommt:

IV 

Durch Analyse, Schmelzpunkt und krystallographische Untersuchung des Herrn Professor Steinmetz, dem wir auch an dieser Stelle bestens danken, erwies sie sich identisch mit der carboxylierten Hämatinsäure aus natürlichem Uroporphyrin. Bei dieser Gelegenheit stellte sich heraus, daß die carboxylierte Hämatinsäure im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 115—120° ohne Zersetzung sublimierbar ist, während bei 180—220° dann die Decarboxylierung zu Hämatinsäure eintritt.

Auf Grund der nun vorliegenden Synthese des Iso-uroporphyrins kann wohl an der Struktur des natürlichen Uroporphyrins kein Zweifel mehr sein. Es ist in der Tat ein achtfach carboxyliertes Ätioporphyrin mit den Carboxylgruppen in Malonsäurestellung. Die Synthese des natürlichen Uroporphyrins haben wir begonnen und hoffen bald hierüber berichten zu können.

Noch nicht bewiesen ist die Konstitution des Porphinkerns, jedoch ergeben sich nach unseren Befunden mehr

Digitized by Google

Anhaltspunkte für die Küstersche Formulierung, wie öfters hervorgehoben.[1]) Den Triäthylester der carbäthoxylierten Kryptopyrrolcarbonsäure reduzierten wir mit Eisessig-Jodwasserstoff in der üblichen Weise, und es trat, wie zu erwarten war, Decarboxylierung ein. Die Kryptopyrrolcarbonsäure konnte in reinem Zustand isoliert werden. Weiterhin bringen wir die Analysen des bereits mit Nenitzescu erhaltenen Kupfersalzes des Bis-(2,4-dimethyl-3-methylmalonsäure-methylester-pyrryl)-5-methens.

Von besonderem Interesse war die physiologische Untersuchung des Iso-uroporphyrins. Im Tierexperiment ist das Iso-uroporphyrin dem Uroporphyrin außerordentlich ähnlich, es scheint nur beträchtlich giftiger zu sein.

Die Sensibilisierung von Mäusen, Meerschweinchen

---

[1]) Vgl. IX. Mitteilung und B. 60, 379 (1927). Auch Richard Kuhn, Ludwig Brann, Carl Seyffert und Max Furter sind in einer vor kurzem in den B. 60, 1152 (1927) erschienenen Arbeit zu demselben Resultat gekommen. — Zum polemischen Teil dieser Arbeit bemerke ich, daß die von H. Fischer und J. J. Postowsky untersuchten Dipyrrylmethane und -methene nach Zerewitinoff in der angegebenen Weise reagieren, wie Herr Walther wiederum festgestellt hat. Die abweichenden Resultate Kuhns und seiner Mitarbeiter sind mir unverständlich. Zu S. 1152 bemerke ich, daß A. Hahn und ich die Bildung von Mesohämin durch katalytische Reduktion des Hämins gar nicht behauptet haben, obwohl wir ein *krystallisiertes* Porphyrin, in seinen Eigenschaften dem Mesoporphyrin täuschend ähnlich, isoliert hatten. Behauptet haben wir lediglich, daß eine Reduktion an ungesättigten Seitenketten im Hämin erzielt sei und diese Behauptung ist im experimentellen Teil absolut eindeutig bewiesen. Ich verstehe also nicht, wieso Herr Kuhn schreiben kann, sein Versuch, Mesohämin nach Fischer und Hahn zu gewinnen, habe einen unerwarteten Verlauf genommen. — Zu den Versuchen der Autoren selbst können wir noch nicht Stellung nehmen, da durch unsere Katalysatoren ein Gemisch von Pyridin und Chloroform große Mengen von Wasserstoff verschluckt infolge Hydrierung der Lösungsmittel. Im übrigen hat sich bei dieser Gelegenheit herausgestellt, daß Hämatin, mit Hilfe von Natronlauge–Essigsäure dargestellt, mit guter Ausbeute regelmäßig wieder in krystallisiertes Hämin übergeführt werden kann, sogar wenn man die alkalische Hämatinlösung längere Zeit gekocht hat, wie in Versuchen mit Herrn Joseph und Enk gefunden wurde. Nur muß das Hämatin noch feucht verarbeitet werden.
H. F.

Digitized by Google

und Paramäcien gelang ebenfalls, auch die Erzeugung chronischer Lichtkrankheit mit den typischen Symptomen. Das Iso-uroporphyrin zieht auf die Knochen jugendlicher Meerschweinchen auf, die Knochen der Tiere werden braunrot und spektroskopisch ist leicht das Iso-uroporphyrin zu erkennen. In Galle und Darminhalt konnte das Porphyrin nachgewiesen werden, ebenso besitzt es dieselbe ideale Harnfähigkeit wie Uroporphyrin.

Von besonderem Interesse war dann weiter die Frage, ob die Metallkomplexsalze des Iso-uroporphyrins auf die Knochen jugendlicher Tiere aufziehen oder nicht. Bis jetzt haben wir das Eisensalz untersucht; dies färbt die Knochen braunrot an genau so wie das Eisensalz des Uroporphyrins.[1]) Über diese Untersuchungen soll später ausführlich berichtet werden.

Versuche.

2-Brommethyl-4-methyl-5-carbäthoxypyrrol-3-β-methylmalonsäure-diäthylester (II).

20 g 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-β-methylmalonsäureester[2]) werden in einem Erlenmeyer in Äther gelöst und allmählich mit 10 g Brom (1,1 Mol.) in wenig Äther versetzt. Durch oftmaliges Umschütteln wird das Brom in Lösung gebracht. Es entweicht in Strömen Bromwasserstoff. Nach 1—2 Stunden gießt man in eine Porzellanschale und läßt den Äther verdunsten oder verdunstet ihn langsam bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum, wobei der Bromkörper in schönen Nadeln auskrystallisiert. Zur Analyse wurde die Krystallmasse auf Ton abgepreßt und hierauf zweimal aus Äther–Petroläther umkrystallisiert. Schmelzp. 90°. Ausbeute 23 g = 93 Proc. der Theorie.

3,344 mg Subst.: 5,947 mg CO_2, 1,835 mg H_2O. — 6,977 mg Subst.: 0,2166 ccm N (16°, 722 mm). — 0,1442 g Subst.: 0,6540 g AgBr.

$C_{17}H_{24}O_6NBr$	Ber.	C 48,79	H 5,79	N 3,35	Br 19,11
	Gef.	„ 48,49	„ 6,10	„ 3,48	„ 19,30.

[1]) mit Andersag, unveröffentlicht.

[2]) A. **443**, 125 (1925).

Digitized by Google

Anilid des Monobromkörpers II. Der trockene, fein pulverisierte Bromkörper wird in die acht- bis zehnfache Menge frisch destilliertes Anilin eingetragen, wobei Temperaturerhöhung zu bemerken ist. Nach einigen Stunden gießt man in überschüssige verdünnte Salzsäure. Das ausfallende Anilid läßt sich nach dem Waschen mit chlorwasserstoffhaltigem Wasser und Trocknen aus Alkohol reinigen. Schmelzp. 100°. Prismen. Ausbeute 60 Proc.

4,629 mg Subst.: 0,2646 ccm N (20°, 720 mm).

$C_{23}H_{30}O_6N_2$ Ber. N 6,51 Gef. N 6,84.

Bis-(3-β-methylmalonsäureester-4-methyl-5-carbäthoxypyrrol)-2-methan (III).

1. Der rohe Bromkörper II wird mit kaltem Wasser gewaschen, darauf in viel heißes Wasser eingetragen und mehrere Stunden gekocht. Es tritt unter starker Formaldehydentwicklung Schmelzen ein. Beim Erkalten erhält man eine glasartige, feste, amorphe Masse, die sich nach dem Trocknen im Exsiccator aus dem Rohr mit Alkohol zu schneeweißen Krystallen umkrystallisieren läßt. Zur Analyse zweimal aus Alkohol gereinigt. Ausbeute an krystallisiertem Material 85 Proc. der Theorie. Schmelzp. 126°. Prismen.

3,873 mg Subst.: 8,487 mg CO_2, 2,310 mg H_2O. — 5,335 mg Subst.: 0,2176 ccm N (18°, 718 mm).

$C_{33}H_{46}O_{12}N_2$	Ber.	C 59,79	H 7,00	N 4,23
	Gef.	„ 59,66	„ 6,67	„ 4,52.

2. Man löst den Monobromkörper II in Methylalkohol und kocht nach Zugabe von etwas Bromwasserstoffsäure (d = 1,49) einige Stunden. Beim Erkalten krystallisieren Prismen aus, die zur Analyse nach zweimaligem Umkrystallisieren rein sind. Nach dem ersten Ausdecken 50 Proc. der Einwage, entsprechend 70 Proc. der Theorie, an Methan. Aus der Mutterlauge kommen noch beträchtliche Mengen des Körpers. Schmelzp. 168°. Es war beim Kochen von I in Methylalkohol mit wenig Bromwasserstoffsäure bei den Malonestergruppen in β-Stellung Umesterung eingetreten zu Methylester.

Digitized by Google

3,150 mg Subst.: 6,650 mg CO_2, 1,815 mg H_2O. — 4,769 mg Subst.: 0,2068 ccm N (18°, 721 mm).

$C_{29}H_{38}O_{12}N_2$	Ber.	C 57,30	H 6,47	N 4,61
	Gef.	„ 57,62	„ 6,44	„ 4,82.

Verseifung des Methans III zum Hexanatriumsalz.

Der Hexa-ester wird in heißem Alkohol gelöst und mit einem geringen Überschuß von Ätznatron, gelöst in Wasser, während eines Tages verseift. Darauf wird der Alkohol auf dem Wasserbad verjagt und nach dem Verdünnen mit Wasser und Erkalten vom Unverseiften abfiltriert. Die Lösung hinterläßt nach dem Einengen auf dem Wasserbad bis fast zur Trockne und folgendem Trocknen über Schwefelsäure das Hexanatriumsalz. Es läßt sich schwer reinigen und ist, da hygroskopisch, zur Analyse ungeeignet.

Methan-hexacarbonsäure. Die dem Hexanatriumsalz zugrunde liegende Säure wurde erhalten durch schwaches Ansäuern bis zur eben kongoblauen Reaktion einer konz. Na-Salzlösung in Eiskochsalzkühlung. Sie scheidet sich als Gallerte ab, die nach längerem Stehen filtrierbar wird. Es gelang nicht, die Säure durch Umkrystallisieren aus Alkohol, in dem sie ziemlich leicht löslich ist, und Alkohol–Petroläther aschefrei und analysenrein zu bekommen. Schmelzp. 176° nach je einmaligem Reinigen aus Alkohol und Alkohol–Petroläther.

Iso-uroporphyrin.

Je 2—4 g des trocknen Methanhexanatriumsalzes werden im 50- oder 100 ccm-Rundkolben mit 95-proc. Ameisensäure übergossen und durch die Lösung bei 40° Luft geleitet. Nach ungefähr $^1/_2$ Stunde tritt das Porphyrinspektrum auf. In 24—48 Stunden hat sich hinreichend Porphyrin, zum größten Teil in feinen Nadeln, krystallisiert ausgeschieden. Es wird durch ein Faltenfilter filtriert und wiederholt mit essighaltigem Wasser, dann Methylalkohol und Äther gewaschen. Zur weiteren Reinigung kann aus Pyridin–Eisessig oder Wasser–Ameisensäure umkrystallisiert werden. Feine Nadeln (Fig. 1). Gelingt die direkte Krystallisation nicht, muß der Umweg über den Methylester (vgl. unten) beschritten werden. Auf Methanester berechnete Ausbeute durchschnittlich 60 Proc. der Theorie. Das Iso-uroporphyrin zeigt in seinen Eigenschaften große Analogie mit dem natürlichen Uroporphyrin wie Unlöslichkeit in Äther, Eis-

Digitized by Google

essig und anderen indifferenten Lösungsmitteln. Noch feucht löst es sich leicht kolloidal in Wasser.

Zur Analyse wurde im Vakuum bei 100° zur Gewichtskonstanz getrocknet, die erst nach drei Tagen eintrat. Leider war das Präparat noch aschehaltig, eine Eigenschaft, die es mit fast allen Porphyrinen teilt. Auch das natürliche Uroporphyrin hält zäh Asche zurück.[1]) Die Analyse ergab hiernach folgende Werte:

4,618 mg Subst.: 0,040 mg Asche; 10,980 mg CO_2, 2,595 mg H_2O. — 4,264 mg Subst.: 0,330 ccm N (21°, 719 mm).

$C_{36}H_{38}O_8N_4$	Ber.	C 66,03	H 5,85	N 8,56
	Gef.	65,41	6,34	8,50.

Diese Zahlen stimmen auf freies Isokoproporphyrin. Es ist in der Tat unter den angegebenen Bedingungen eine nahezu quantitative Decarboxylierung eingetreten, was weiter durch Veresterung des Restes der Analysensubstanz bewiesen wurde. Schmelzpunkt des Esters 289° (korr.) in Übereinstimmung mit dem Schmelzpunkt des Isokoproporphyrinesters.

Bei 40° tritt die Decarboxylierung nicht ein. Die Elementaranalyse ergab folgendes:

4,652 mg Subst.: 0,212 mg Asche; 9,440 mg CO_2, 2,100 mg H_2O. — 2,857 mg Subst. (Asche abgerechnet): 0,176 ccm N (21°, 722 mm).

$C_{40}H_{38}O_{16}N_4$	Ber.	C 57,81	H 4,61	N 6,75
		57,98	5,29	6,80.

Spektroskopischer Befund: Iso-uroporphyrin, frei, in $^n/_{10}$-NaOH.

I. $\underbrace{612—605,2}_{608,5}$; II. Vorbeschattung 569,7 . . . $\underbrace{563,5—552,8}_{558,2}$;

III. $\underbrace{543,3—531,8}_{537,6}$; IV. $\underbrace{513,7—492,0}_{502,9}$; E. Abs. 432.

Reihenfolge der Intensität: IV, III, II, I. Iso-uroporphyrin in 25-proc. HCl.

I. $\underbrace{601,2—595,3}_{598,2}$; II. schwach $\underbrace{579,5—573,5}_{576,5}$; III. $\underbrace{564,8—539,5}_{552,2}$;

E. Abs. 434. Reihenfolge der Intensität: III, I, II.

---

[1]) H. 95, 53 u. 54 (1915). Im übrigen stimmen die dort angeführten Analysenzahlen des freien Uroporphyrins sehr gut auf die Formel $C_{40}H_{38}O_{16}N_4$.

Digitized by Google

***H. Fischer** und **P. Heisel**,*

Synthese des Iso-uroporphyrins und der carboxylierten Hämatinsäure.

Fig. 1. Freies Iso-uroporphyrin.

Fig. 2. Methylester des Iso-uroporphyrins.

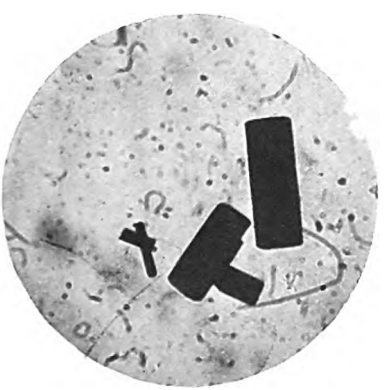


Fig. 3. Eisensalz des Methylesters von Iso-uroporphyrin.

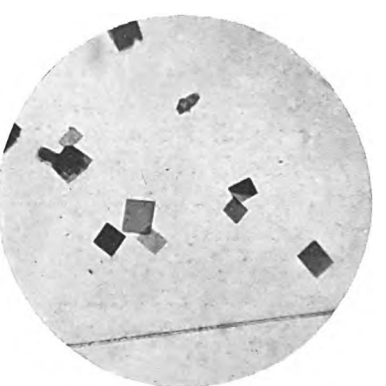


Fig. 4. Kupfersalz des Methylesters von Iso-uroporphyrin.

Digitized by Google

Digitized by Google

Iso-uroporphyrin-octamethylester.

Das nicht vollkommen trockene Porphyrin wird mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Methylalkohol übergossen. Es tritt sofort Veresterung ein. Nach mehrstündigem Stehen wird mit Wasser versetzt und mit Chloroform unterschichtet, darauf mit fester Soda schwach alkalisch gemacht, worauf der Porphyrinester ins Chloroform geht; das Chloroform wird alkalifrei gewaschen und nach dem Trocknen eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Umkrystallisieren aus wenig Chloroform mit der 4—5 fachen Menge siedend heißen Methylalkohols. Die Krystalle haben das Aussehen von Ameiseneiern (Fig. 2). Aus Eisessig kommen Rhomben. Schmelzpunkt nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Chloroform–Methylalkohol 263°. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem Uroester aus Petryharn (292°) lag bei 252°.

3,363 mg Subst.: 7,435 mg CO_2, 1,780 mg H_2O, 0,030 mg Asche. — 3,806 mg Subst.: 8,450 mg CO_2, 2,170 mg H_2O, 0,040 mg Asche. — 5,119 mg Subst.: 0,2852 ccm N (18°, 720 mm).

$C_{48}H_{52}O_{16}N_4$	Ber.	C 61,25	H 5,28	N 5,96
$C_{48}H_{54}O_{16}N_4$		„ 61,12	„ 5,78	„ 5,94
	Gef.	„ 60,84, 61,19	„ 5,97, 6,38	„ 6,19.

Spektrum in Äther:

I. $\underbrace{627{,}0—622{,}6}_{624{,}8}$; II. schwacher Streifen 598,5; III. Vorbeschattung 584,0 ... $\underbrace{570{,}8—568{,}0}_{569{,}4}$; IV. $\underbrace{534{,}2—525{,}0}_{529{,}6}$; V. $\underbrace{507{,}2—484{,}0}_{495{,}6}$; Reihenfolge der Intensität: V, IV, I, III, II.

In Chloroform:

I. $\underbrace{626{,}7—620{,}6}_{623{,}7}$; II. schwacher Schatten bei 599,0; III. Vorbeschattung 583,0 ... $\underbrace{571{,}2—567{,}0}_{569{,}1}$; IV. $\underbrace{539{,}6—529{,}1}_{534{,}4}$; V. $\underbrace{511{,}5—495{,}1}_{503{,}3}$.

In 25-proc. HCl:

I. $\underbrace{601{,}7—596{,}1}_{598{,}9}$; II. ohne Aufhellung schwacher Schatten bei 576,6; III. starker Streifen $\underbrace{561{,}8—546{,}0}_{553{,}9}$.

Reihenfolge der Intensität: III, I, II.

Digitized by Google

Eisensalz des Iso-uroporphyrinesters.

Iso-uroporphyrinmethylester wird in möglichst wenig Eisessig in der Hitze gelöst und einige Tropfen einer heißen Lösung von Ferroacetat (aus Ferrum reduct.) und Kochsalz in Eisessig zugegeben und kurz aufgekocht. Beim Erkalten scheiden sich derbe Prismen des Eisensalzes aus (Fig. 3). Zur Analyse mehrmals aus Chloroform–Äther umkrystallisiert. Aus der Eisessig–Mutterlauge ist noch Eisensalz erhältlich durch Unterschichten mit Chloroform und Versetzen mit Wasser. Die mit Wasser gewaschene Chloroformlösung gibt nach dem Trocknen auf Zusatz von Äther eine zweite Krystallisation von Eisensalz.

5,232 mg Subst.: 10,725 mg CO_2, 2,540 mg H_2O. — 4,388 mg Subst.: 0,451 mg Fe_2O_3. — 2,030 mg Subst.: 0,1029 ccm N (19°, 719 mm).

$C_{48}H_{52}O_{16}N_4FeCl$				
Ber.	C 55,83	H 5,08	N 5,43	Fe 5,41
Gef.	„ 55,90	„ 5,43	„ 5,66	„ 5,59.

Spektroskopischer Befund:

Ester–Eisensalz, gelöst in Pyridin + 1 Tropfen Hydrazinhydrat: I. $\underbrace{554{,}2—546{,}2}_{550{,}2}$; II. schwach und verwaschen $\underbrace{526{,}5—517{,}3}_{521{,}9}$.

Kupfersalz. Eine heiße Lösung des Porphyrinmethylesters in Eisessig wird mit einer heißen Lösung von Kupferacetat in Eisessig versetzt, kurz aufgekocht (Umschlag des Spektrums) und erkalten lassen. Es krystallisiert das Porphyrinester–Kupfersalz in rautenförmigen Krystallen aus. Umkrystallisiert aus Eisessig. Schmelzpunkt 280°.

2,391 mg Subst.: 4,996 mg CO_2, 1,125 mg H_2O. — 4,602 mg Subst.: 0,2332 ccm N (17°, 714 mm).

$C_{48}H_{52}O_{16}N_4Cu$	Ber.	C 57,37	H 5,22	N 5,58.
$C_{48}H_{50}O_{16}N_4Cu$	Ber.	„ 57,49	„ 5,03	„ 5,59
	Gef.	„ 56,98	„ 5,22	„ 5,60.

Spektrum in Eisessig:

Nach Vorbeschattung: I. $\underbrace{571{,}6—565{,}6}_{568{,}6}$ (intensiv); II. $\underbrace{561{,}9—553{,}4}_{557{,}6}$;

III. nach starker Vorbeschattung stark verwaschen $\underbrace{531{,}1—520{,}6}_{525{,}8}$.

In eisessighaltigem Äther:

I. $\underbrace{567{,}3—558{,}4}_{562{,}9}$; II. $\underbrace{530{,}5—522{,}5}_{526{,}5}$ (schwach).

Digitized by Google

Darstellung der Ester von Kopro-, Iso-kopro- und β-Iso-koproporphyrin.

Das oben beschriebene trockne Methan–Hexanatriumsalz lieferte mit 95-proc. Ameisensäure 1 Tag gekocht, Porphyrin (Spektrum nach 10 Minuten). Zur Isolierung wurde mit Eisessig, Äther und Wasser versetzt und das Porphyrin in den Äther getrieben. Es ließ sich leicht durch 2-proc. Salzsäure wieder herausholen. Durch mehrmaliges abwechselndes Übertreiben in Äther und in Salzsäure konnte das Porphyrin gereinigt werden. Zuletzt in Äther, ließ sich das Porphyrin nach dem Verdampfen des Lösungsmittels isolieren. Es folgte sofort Veresterung mit Methylalkohol–Chlorwasserstoff. Der Ester erfuhr die übliche Aufarbeitung. Die Chloroformlösung war ebenso wie die salzsaure und neutral-ätherische im Vergleichsspektrometer vollkommen identisch mit den jeweiligen Lösungen von Isokoproporphyrin von Andersag. Tatsächlich lag ein Gemisch dreier isomerer Koproester vor.

Die Krystallisation aus Chloroform–Methylalkohol gab in den nächsten Tagen nur minimale Ausbeute an Krystallen. Der Erlenmeyerkolben mit dem Porphyrin blieb 9 Monate stehen und erfuhr dann folgende Bearbeitung: Der nun in genügender Menge vorhandene Bodenkörper wurde aus Chloroform–Methylalkohol umkrystallisiert. Über Nacht schieden die noch hochrot gefärbten Mutterlaugen des Krystallisats (a) einheitliche Nadelrosetten aus, die zur weiteren Reinigung nochmals aus sehr wenig Chloroform und heißem Methylalkohol krystallisiert wurden. Der vollkommen einheitliche Körper schmolz scharf bei 135°. Mischschmelzpunkt mit β-Iso-koproporphyrinmethylester gab keine Depression.

3,997 mg Subst.: 9,935 mg CO_2, 2,535 mg H_2O.

$C_{40}H_{46}O_8N_4$	Ber. C 67,57	H 6,53
	Gef. „ 67,79	„ 7,09.

Zur Stickstoffbestimmung reichte die Substanzmenge nicht mehr aus.

Zur weiteren Reinigung wurde der oben erwähnte Porphyrin-methylester (a), dessen Mutterlauge β-Iso-kopro-

Digitized by Google

ester gegeben hatte, noch mehrmals aus Chloroform–Methylalkohol umkrystallisiert. Im Mikroskop sah man nun immer noch eine Mischung zweier durchaus verschieden krystallisierter Körper: gebogene, zu Büscheln vereinte Nadeln vom typischen Aussehen des Methylesters vom natürlichen Koproporphyrin und derbe Prismen, oft zu Kreuzen verzwillingt, wie der Iso-koproporphyrin-methylester aussieht.[1]) Die Mischung schmolz nach beginnendem Erweichen bei 210°, vollständig bei 215°, während der Mischschmelzpunkt eines Gemenges von gleichen Gewichtsteilen Kopro- und Iso-koproporphyrinmethylester bei 225° liegt. Die Trennung der beiden Ester war in Anbetracht der zur Verfügung stehenden kleinen Mengen nicht möglich, die Elementaranalyse bestätigte jedoch, daß tatsächlich Decarboxylierung in der β-Stellung eingetreten und ein Gemisch von Koproporphyrinen vorhanden war.

4,380 mg Subst.: 10,925 mg CO_2, 2,620 mg H_2O. — 0,025 mg Asche. — 3,337 mg Subst.: 0,2470 ccm N (17°, 721 mm).

$C_{40}H_{46}O_8N_4$	Ber.	C 67,57	H 6,53	N 7,89.
$C_{40}H_{44}O_8N_4$	Ber.	„ 67,77	„ 6,26	„ 7,91
	Gef.	„ 68,42	„ 6,72	„ 8,26.

Decarboxylierung des Iso-uroporphyrins zu Iso-koproporphyrin.

Das verwendete Iso-uroporphyrin war durch Umfällen aus $^n/_{10}$-NaOH mit Eisessig gereinigt worden. Trocknung erfolgte erst über Schwefelsäure, dann bei 70° im Pentoxyd-exsiccator im Vakuum. Das Porphyrin wurde in eine Saugröhre gebracht und diese im Ölbad erhitzt. Durch die Apparatur ging während des Versuchs ein trockner, kohlensäurefreier Luftstrom. Die entbundene Kohlensäure gelangte hinter einem Chlorcalciumröhrchen in einem Natronkalkröhrchen nach Pregl zur Absorption. Eine Mariottesche Flasche am Ende der Apparatur sorgte für einen genügend gleichmäßigen langsamen Gasstrom.

[1]) A. **450**, 201 (1926).

Digitized by Google

Es wurde erhitzt:

1 Stunde auf 150°, Zunahme des CO_2-Röhrchens: 18,7 mg,
1 „ „ 160°, „ „ „ 3,1 „
1 „ „ 170°, dann eine weitere Stunde auf 190°. Zunahme des CO_2-Röhrchens: 3,9 mg.

Dann erfolgte keine weitere Zunahme des Röhrchens mehr.
Angewandt: 0,1169 g Iso-uroporphyrin.
Ber. 24,7 mg CO_2 Gef. 25,7 mg CO_2.

Der Rückstand in der Saugröhre, der nun in eisessighaltigem Äther löslich war, wurde mit Methylalkohol–Chlorwasserstoff verestert und in der üblichen Weise weiter behandelt. Beim Umkrystallisieren des Esters aus Chloroform–Methylalkohol resultierten die typischen Krystalle von Iso-koproporphyrin. Schmelzp. 287° (korr.). Der Mischschmelzpunkt mit Iso-koproporphyrin aus dem Methan der Kryptopyrrolcarbonsäure gab keine Depression. Auch die Analyse und der spektroskopische Befund stimmten auf Iso-koproporphyrin; Ausbeute 60 mg Ester.

3,505 mg Subst.: 8,685 mg CO_2, 1,965 mg H_2O. — 4,997 mg Subst.: 0,3567 ccm N (15°, 723 mm).

$C_{40}H_{46}O_8N_4$	Ber.	C 67,57	H 6,53	N 7,89.
$C_{40}H_{44}O_8N_4$	Ber.	„ 67,77	„ 6,26	„ 7,91
	Gef.	„ 67,93	„ 6,31	„ 8,04.

Leukoverbindung von Iso-uroporphyrin und ihre Reoxydation zu diesem Porphyrin.

Ungefähr 30 mg freies Iso-uroporphyrin wurden fein pulverisiert, in einigen Kubikzentimeter Wasser aufgeschlämmt und in Wasserstoffatmosphäre mit Natriumamalgam geschüttelt. Nach etwa 1 Stunde war völlige Farblosigkeit eingetreten. Die Lösung wurde filtriert und zur Oxydation der Leukoverbindung durch die alkalische Flüssigkeit Luft gesaugt. Über Braun geht die Farbe in das Violett der alkalischen Porphyrinlösung über. Nach 24 Stunden wurde mit Essigsäure schwach angesäuert und das abgeschiedene Porphyrin nach gehörigem Waschen mit Methylalkohol–Chlorwasserstoff verestert. Der aus Chloroform–Methylalkohol krystallisierte Ester schmolz bei 263°

Digitized by Google

und gab mit Iso-uro-ester keine Depression. Es waren ausschließlich die charakteristischen Ameiseneier-Krystalle entstanden.

Oxydation des Iso-uroporphyrins.

0,5 g freies Iso-uroporphyrin wurden in 12,5 ccm 50-proc. Schwefelsäure gelöst. Unter ständigem Schütteln wurde dann in Eiskühlung allmählich eine wäßrige Lösung von 1 g Chromsäure zugetropft. Es schied sich zuerst ein schwer lösliches Chromat ab. 2 Stunden später wurde aus dem Eis herausgenommen und bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Die tiefgrüne Flüssigkeit wurde nach 5 Stunden ausgeäthert und der Ätherextrakt in eine saure und eine indifferente Fraktion geschieden. Letztere gab beim Verdunsten des Äthers einen minimalen, nicht krystallisierenden Rückstand.

Die saure Ätherfraktion hinterließ beim Verdunsten des Äthers einen schwach gelblich gefärbten Sirup, der stark sauer roch. Er wurde mit wenig Wasser digeriert und nach dem Abgießen des Wassers neben Ätzkali über Schwefelsäure getrocknet. Es trat bis zum nächsten Tag vollständige Krystallisation ein. Rohausbeute 0,25 g. Zur Analyse wurde zuerst einmal aus Aceton–Äther umkrystallisiert und die Krystalle mit Äther gewaschen; Prismen vom Schmelzp. 152°. Die zweite Krystallisation erfolgte aus Äther allein durch Eindunstenlassen der ätherischen Lösung der Säure und Waschen der Krystalle mit Äther. Der Schmelzpunkt lag nach dem Trocknen bei 70° im Vakuum über Phosphorpentoxyd bei 160°. Wegen Substanzmangels wurde auf weitere Reinigung verzichtet und der Körper zur Analyse gebracht, die sehr gut auf carboxylierte Hämatinsäure stimmte.

4,766 mg Subst.: 8,335 mg CO_2, 1,805 mg H_2O. — 3,979 mg Subst.: 0,2234 ccm N (19°, 719 mm).

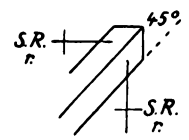
$C_9H_9O_6N$	Ber.	C 47,56	H 4,00	N 6,17
	Gef.	„ 47,69	„ 4,24	„ 6,21.

Als das krystallisierte und mit Äther gewaschene Roh-

Digitized by Google

produkt der Oxydation fein pulverisiert im evakuierten Reagensglas auf 115—120° im Ölbad erhitzt wurde, begann bald die Sublimation von farblosen Prismen. Ihr Schmelzpunkt lag bei 178°. Als darauf carboxylierte Hämatinsäure aus natürlichem Uroporphyrin der gleichen Reaktion unterworfen wurde, sublimierten auch hier Prismen vom gleichen Aussehen und einem Schmelzpunkt von 182°. Der Schmelzpunkt der carboxylierten Hämatinsäure aus natürlichem Uroporphyrin liegt bei 180—183°, während Hämatinsäure bei 114° schmilzt. Es ist Sublimation ohne Zersetzung erfolgt. Zum Mischschmelzpunkt reichte die sublimierte geringe Substanzmenge leider nicht mehr aus. Die beiden Sublimate wurden von Herrn Professor Steinmetz, dem wir auch an dieser Stelle bestens danken, einer krystallographischen Untersuchung unterzogen und als identisch erkannt.

„Die Identität der „synthetischen" und „analytischen" carboxylierten Hämatinsäuren geht daraus hervor, daß in beiden Fällen Zwillingskrystalle vorliegen, von denen es durchaus unwahrscheinlich wäre, daß solche an zwei verschiedenen Substanzen in gleicher Weise auftreten. „*Synthetisch*": Längliche, dünne Blättchen, die kürzere Kante schneidet die längere genau unter 45° (ebener Winkel); parallel der längeren Kante verläuft die Zwillingsgrenze, auf deren anderer Seite ein ebensolcher Krystall spiegelbildlich entgegengesetzt vorhanden ist. Die Schwingungsrichtung der *rascheren* Welle ist parallel der kürzeren Kante orientiert und zwar in den beiden Zwillingsanteilen, so daß bei Anwendung einer Gipsplatte mit Rot I die beiden Zwillingshälften beim Drehen in komplementären Farben aufleuchten.



Dieselbe Erscheinung beobachtet man an den „*analytischen*" Präparaten, nur daß an diesen die Krystalle nicht so scharf ausgebildet waren."

Reduktion des Körpers I mit Eisessig–Jodwasserstoffsäure.

1 g des Triesters wurden mit 10 ccm Eisessig und 2 ccm Jodwasserstoffsäure (d = 1,96) 2 Stunden auf dem kochenden Wasserbad erhitzt, hierauf wurde mit Jodphosphonium entfärbt und der Eisessig im Vakuum weggedampft. Dann wurde mit Soda aufgenommen und aus-

Digitized by Google

geäthert: sehr geringer Rückstand. Die unter Eiskühlung mit Schwefelsäure bis zur schmutzig kongosauren Reaktion angesäuerte Sodalösung wurde ausgeäthert. Der Äther hinterläßt beim Verdunsten einen bald krystallisierenden Rückstand. Zur Reinigung wurde siebenmal mit je 10 ccm Äther digeriert und dieser Äther verdampft. Es hinterblieb 0,6 g *Kryptopyrrolcarbonsäure* vom Schmelzp. 138°. Mischschmelzpunkt mit einer auf anderem Wege erhaltenen Säure gab keine Depression. Das Pikrat schmolz bei 153°.

Kupfersalz des Bis-(2,4-dimethyl-3-methylmalonsäure-methylester-pyrryl)-5-methens.

Das Methenchlorhydrat wurde nach H. Fischer und Nenitzescu[1]) hergestellt. Die heiße alkoholische Lösung des Körpers färbte sich beim Versetzen mit heißer ammoniakalischer Kupferlösung braun. Es wurde kurz aufgekocht. In der Kälte krystallisierte das Kupfersalz in braunen Rhomben aus.

3,610 mg Subst.: 7,580 mg CO_2, 1,981 mg H_2O, 0,296 mg CuO. — 5,244 mg Subst.: 0,2597 ccm N (18°, 724 mm).

$C_{50}H_{62}O_{10}N_4Cu$	Ber.	C 57,80	H 6,02	N 5,40	Cu 6,12
	Gef.	„ 57,27	„ 6,14	„ 5,55	„ 6,55

Tierversuche.

Zur subcutanen Injektion wurden jeweils Lösungen von freiem Iso-uroporphyrin in wäßriger Natriumbicarbonatlösung verwendet, so daß 3—4 Carboxylgruppen des Porphyrins durch das Bicarbonat neutralisiert waren.

I. Zum Versuch gelangten drei jugendliche, noch im Wachstumsstadium befindliche weiße Mäuse.

6. X. 1926 abends Injektion je 5 mg Porphyrin in $^1/_2$ ccm Lösung. Die Tiere sind nach der Injektion durchaus ruhig und normal.

7. X. Über Nacht war eines der Tiere eingegangen. Skelett ungefärbt. In der Harnblase befindet sich Porphyrin im Urin gelöst, spektroskopisch identisch mit dem injizierten.

Die beiden anderen Tiere normal. Belichtung 30 Minuten in der strahlenden Sonne. Schon unmittelbar nach dem Beginn der Belichtung werden die Mäuse sehr unruhig. Wildes Kratzen am Körper und besonders an Kopf und Ohren. Lebhaftes Beknappern von

[1]) H. **145**, 302 (1925).

Digitized by Google

Schwanz und Pfoten; Augen fest zugekniffen und nach 10 Minuten völlige Apathie, aus der sie nur von Zeit zu Zeit auffahren, um sich wild zu kratzen. Nach $^1/_2$ Stunde in das diffuse Licht eines kleinen Raumes gebracht, dort noch etwa 2 stündiges Anhalten des Juckreizes.

8. X. In der Frühe Injektion von 3 mg in $^1/_2$ ccm; Tiere ruhig und sonst normal. Nach $^3/_4$ Stunden kurz in die Sonne. Sofort heftiges Kratzen und Beißen, größte Unruhe der beiden Tiere, Hochspringen an den Wänden. Wenn die Sonne hinter den Wolken verschwindet, kehrt die Ruhe wieder; mit ihrem Wiedererscheinen schlagartige Reaktion der Tiere. Ohren leicht gerötet, der erste Urin ist stark porphyrinhaltig.

9. X. Die Tiere haben in der Frühe geschwollene Köpfe und beginnende Conjunctivitis. Injektion 2 mg in $^1/_2$ ccm. Gegen Berührung sind die Mäuse sehr empfindlich und schreien bei der Injektion und einige Zeit danach, was sie sonst nicht taten.

10. X. Kopfgeschwulst etwas zurückgegangen, die Augen des kleineren Tieres sind trüb und verklebt.

11. X. 3 mg in $^1/_2$ ccm. Ohren pergamentös, beginnende Gangräne. Nach Injektion $^1/_2$ Stunde belichtet. Abends starke Gangräne der Ohren.

12. X. Beide Tiere getötet. Starke Gangräne der Ohren, Skelett intensiv rot gefärbt; auch die vorderen oberen Schneidezähne sind porphyringefärbt. Besonders aber ist das Schädeldach leuchtend rot. Gesamtdosis: 13 mg Iso-uroporphyrin.

II. Zwei Meerschweinchen von 173 g und 183 g Gewicht; jugendliche Tiere im Wachstumsstadium.

2. XI. 26 abends: 15 mg Iso-uroporphyrin nach obiger Zubereitung in 3 ccm wäßriger Bicarbonatlösung injiziert. Tiere normal.

4. XI. Morgens 10 mg in 2 ccm. Nach 2 Stunden deutliche Rotfärbung der Ohren.

5. XI. Abends 10 mg in 2 ccm Lösung.

6. XI. $1^1/_2$ Stunden belichtet. Rötung der Ohren. Nach dem Einbringen ins Dunkle Anschwellen des Kopfes.

8. XI. 10 mg in 2 ccm. Tiere schreien beim Spritzen, starkes Unbehagen. 45 Minuten in die strahlende Sonne. 2 Minuten nach Beginn der Belichtung hochrote Ohren, wildes Kratzen an Ohren, Nase und Schwanz. Sträuben des Felles. Umherrennen im Käfig, Schreien, verzweifeltes in die Luft Springen, starke Sensibilisierung. Im Dunkeln nur allmähliches Abklingen der Erscheinungen; Anschwellen der Köpfe, dicke Augenlider.

11. XI. 10 mg in 2 ccm. Nach 2 Stunden 20 Minuten belichtet. 5 Minuten nach Beginn starke Erscheinungen. Langsames Abklingen im Dunkeln während mehrerer Stunden. Die Ohren werden täglich welker und fühlen sich an wie Pergamentpapier.

12. XI. Beginnende Conjunctivitis; deutliche Gangräne der Ohren, sie werden lappig und beginnen abzusterben.

Digitized by Google

13. XI. Nebeltag. $^1/_2$ Stunde in schwacher Sonne. Keine Sensibilisierung.

15. XI. Starke Gangräne, Ohren gänzlich abgestorben.

16. XI. Ein Tier getötet. Dunkelfärbung aller Knochen, der Rippen, des Rückgrates. Von den Organen zeigen die Nieren besonders starken Porphyringehalt, durch starke Fluorescenz an der Quecksilberquarzlampe nachgewiesen.

20. XI. Das andere Tier hat fortgeschrittene Gangräne und starke Conjunctivitis.

III. Etwa 2 ccm Paramäcienaufschwemmung werden mit 1 Tropfen einer sehr stark verdünnten Porphyrinlösung (wie zur Injektion neutralisiert) versetzt. November-Nebeltag mit sehr schwacher Sonne. Nach $1^1/_2$ Stunden alle Paramäcien tot. Die ebenfalls mit der gleichen Porphyrinmenge versetzte Dunkelkontrolle lebt unverändert. Sie wird am nächsten Tag belichtet und ist nach $1^1/_2$ Stunden auch tot.

Geschlossen den 30. Juli 1927.)

Digitized by Google

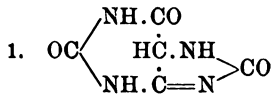
Mitteilungen
aus dem chemischen Institute der Universität zu Breslau.

(Eingelaufen am 12. Juni 1927.)

7,9-Dimethyl-isoharnsäure;

von *Heinrich Biltz* und *Hans Bülow*.

Bald nach Beginn der Kieler und Breslauer Arbeiten über die Harnsäure wurden Abkömmlige einer *Isoharnsäure* (1) gefunden[1]), die sich von der gewöhnlichen Harnsäure durch Verschiebung der an Stellung 4,5 stehenden Doppelbindung



nach 4,9 hin unterscheidet. Da damals von der 1,3,7-Trimethylharnsäure ausgegangen wurde, war die Stellung der Doppelbindung klar. Die 1,3,7-Trimethyl-isoharnsäure selbst wurde nicht erhalten, wohl aber Abkömmlinge mit Chlor oder Alkoxyl in Stellung 5.

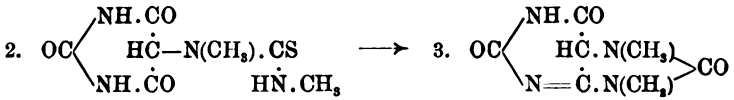
In der Folge wurden aus anderen methylierten Harnsäuren entsprechende Chlor- oder Alkoxyl-Abkömmlinge gewonnen, in denen die Doppelbindung an der gleichen Stelle 4,9 oder an 3,4 oder auch an der Stelle 5,7 stand. Letzteres war sicher der Fall bei der 1,3,9-Trimethyl-4-chlor-isoharnsäure. In anderen Beispielen war ein Entscheid zwischen beiden Formeln nicht möglich. Niemals glückte es aber, aus den Abkömmlingen die zugrunde liegende alkylierte Isoharnsäure selbst zu fassen; statt ihrer entstanden bei der Reduktion regelmäßig die normalen alkylierten Harnsäuren, indem die Doppelbindung an die Stelle 4,5 trat.

Eine merkwürdige Umsetzung machte uns jetzt die *7,9-Dimethyl-Δ-3,4-isoharnsäure* (3) zugänglich. Sie ent-

[1]) H. Biltz, B. 43, 3553 (1910).

Digitized by Google

stand bei Einwirkung von Jod[1]) auf eine Natriumhydrocarbonat enthaltende Lösung vom Natriumsalze der 7,9-Dimethyl-8-thio-pseudoharnsäure (2), die leicht aus 7-Methyl-



uramil und Methylsenföl erhalten werden kann. Dabei wurden 8 Atome Jod verbraucht, woraus sich die Umsetzungsgleichung

$$C_7H_{10}O_2N_4S + 4H_2O + 8J = C_7H_8O_3N_4 + H_2SO_4 + 8HJ$$

ergibt. Von Einfluß für das Entstehen einer Isoharnsäure scheint zu sein, daß der Ringschluß zur Harnsäure nicht in stark saurem Medium erfolgt, wie es für die Überführung von Pseudoharnsäuren in Harnsäuren bisher wohl stets angewendet wurde, sondern in Hydrocarbonatlösung. In dieser Richtung wären weitere Versuche anzustellen.

Die 7,9-Dimethyl-isoharnsäure entsteht ersichtlich dadurch, daß neben der Entschwefelung ein Ringschluß zwischen 9 und 4 erfolgt, wobei das in 4 entstehende Hydroxyl mit dem Wasserstoff vom Stickstoffatome 3 als Wasser austritt. Sie ist ein wohlbeständiger Stoff vom Zersetzungsp. 262—263° (k. Th.), der sich in den meisten Lösungsmitteln nur wenig löst. Aus wäßriger Lösung krystallisiert sie je nach den Bedingungen als Anhydrid, als Monohydrat oder als Dihydrat. Das ungesättigte tertiäre Stickstoffatom, das wir in Stellung 3 annehmen, macht sich in der Salzbildung mit starken Säuren — etwa wie bei den Xanthinen — geltend. Andererseits ist 7,9-Dimethyl-isoharnsäure eine Säure, die mit starken Basen Salze bildet, wobei das in 1 stehende Wasserstoffatom ersetzt wird. Leider gelang es nicht, Alkyl einzuführen, wobei das Entstehen von Abkömmlingen der 1,7,9-Trimethylharnsäure einen Beweis für die Stellung geliefert hätte.

---

[1]) Mit Nitrit in saurer Lösung konnte nicht entschwefelt werden, weil salpetrige Säure die Thiopseudoharnsäure sofort weitgehend angreift.

Digitized by Google

Besonderen Wert legten wir auf die Feststellung naher Beziehungen der 7,9-Dimethyl-isoharnsäure zu *7,9-Dimethyl-harnsäure* selbst und ihren näheren Abkömmlingen. Eine Umwandlung erfolgte schon bei längerem Kochen der wäßrigen Lösung. Gut war die Ausbeute, als eine kochende Lösung von 7,9-Dimethyl-isoharnsäure in Natronlauge mit konz. Salzsäure angesäuert wurde. Auch durch Erhitzen mit konz. Salzsäure im Rohre auf 130° war eine recht glatte Umlagerung zu bewerkstelligen. Durch Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von 7,9-Dimethyl-isoharnsäure und Wasser wurde *7,9-Dimethyl-harnsäureglykol*, durch Einwirkung von Chlor auf ihr Gemisch mit Äthylalkohol wurde der *7,9-Dimethyl-harnsäureglykol-diäthyläther* in guter Ausbeute erhalten.

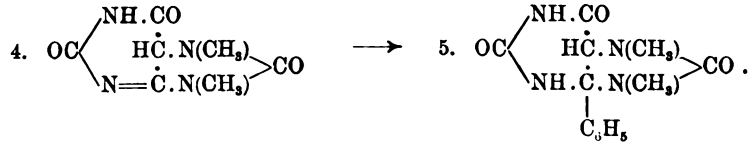
Oxydation führte die 7,9-Dimethyl-isoharnsäure in *1,3-Dimethyl-parabansäure* über, ebenso wie Dimethyl-parabansäure bei gleichem Vorgehen aus 7,9-Dimethyl-harnsäure erhalten wurde.

Bei allen diesen Umsetzungen bewährte sich unsere Auffassung des Stoffes als 7,9-Dimethyl-Δ-3,4-isoharnsäure bestens, so daß wir keinen Grund haben, an ihr zu zweifeln. Eine Bestätigung lieferte die im folgenden beschriebene Umsetzung mit organischen Säuren.

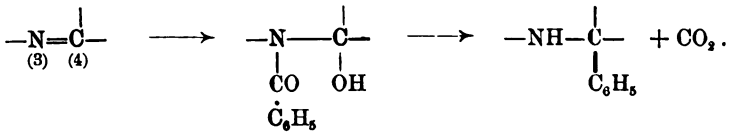
Die Einwirkung organischer Säuren auf 7,9-Dimethyl-isoharnsäure führte zu sehr eigenartigen Ergebnissen. Wir untersuchten die Umsetzung mit Ameisensäure, Essigsäure und Benzoesäure. Unter Abspaltung einer Molekel Kohlendioxyd vereinigten sich beide Stoffe. Es bedurfte einer ausgedehnten Untersuchung, bis es gelang, die Umsetzung zu durchschauen. Der naheliegende Gedanke, daß Acylverbindungen entstehen, fand keine Bestätigung. Der Abbau lehrte vielmehr, daß das Alkyl der eingetretenen Säure fest an Kohlenstoff des Harnsäureskeletts gebunden wird, und daß es seinen Platz an dem mit 4 bezifferten Kohlenstoffatome der Isoharnsäure erhält, also an der Stelle, an der nach unserer Auffassung die Isoharnsäure ungesättigt ist. Aus 7,9-Dimethyl-isoharnsäure (4) und Benzoesäure

Digitized by Google

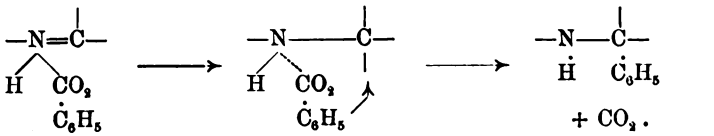
entsteht demnach eine *7,9-Dimethyl-4-phenyl-4,5-dihydroharnsäure.*



In betreff der Bildung mag die Vermutung ausgesprochen werden, daß sich die Bestandteile der Benzoesäure zunächst an die Doppelbindung anlagern, und zwar Benzoyl an den in Stellung 3 stehenden Stickstoff, Hydroxyl an das Kohlenstoffatom 4. Dann spaltet letzteres heraus und wird durch den Carbonylkohlenstoff des Benzoyls ersetzt:



Weniger wahrscheinlich dünkt uns, daß sich die Säure an das Stickstoffatom 3 anlagert, daß dann eine Verschiebung der Bindungen erfolgt, durch die der Stickstoff wieder dreiwertig wird, und am Kohlenstoff 4 eine Bindung frei wird, an die nun das Alkyl der Säure unter Abspaltung von Kohlendioxyd herantritt.

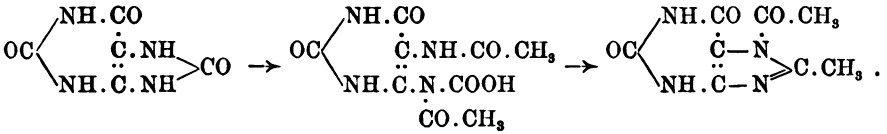


Jedenfalls liegt eine außerordentlich merkwürdige Umsetzung vor, für die wir eine volle Analogie bisher nicht haben finden können. Zum Vergleiche könnte höchstens das bei Einwirkung organischer Säureanhydride auf Harnsäure erfolgende Entstehen von 8-Alkyl-xanthinen[1]) herangezogen werden.

---

[1]) C. F. Boehringer und Söhne, D.R.P. 121224; C. 1901. II, 71; H. Biltz u. W. Schmidt, A. 431, 70 (1923).

Digitized by Google



Der Unterschied bestände darin, daß sich hier der austretende Kohlenstoff 8 von zwei Stickstoffatomen löst, während bei der 7,9-Dimethyl-isoharnsäure außerdem noch eine Kohlenstoffbindung gesprengt wird.

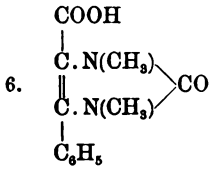
Die aus 7,9-Dimethyl-isoharnsäure mit Ameisensäure entstehende Verbindung ist als *7,9-Dimethyl-4,5-dihydro-harnsäure* anzusprechen.

Die 4-Alkyl-dihydroharnsäuren zeigen keine basische Natur, was durch Fehlen eines ungesättigten tertiären Stickstoffs erklärt wird. Mit starken Basen liefern sie aber Salze. Eine Methylierung, bei der wir Substitution am Stickstoff 1 oder 3 erwarteten, gelang nicht. Energische Oxydation führte 7,9-Dimethyl-dihydroharnsäure und ihr 4-Methylderivat in Dimethyl-parabansäure über. Im Einklange mit unserer Formulierung konnte Dimethyl-parabansäure aus der Phenylverbindung nicht erhalten werden.

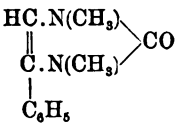
Heißen starken Laugen gegenüber verhalten sich unsere Stoffe gleich. Sie erleiden eine hydrolytische Spaltung, bei der sie eine Molekel Kohlendioxyd und zwei Molekeln Ammoniak verlieren, während das Alkyl der Säure bleibt.

$$C_7H_{10}O_3N_4 + 2H_2O = C_6H_8O_3N_2 + CO_2 + 2NH_3.$$

Die zwei Molekeln Ammoniak können nur dem Pyrimidinringe der Harnsäure entstammen; und das Kohlenstoffatom muß das zwischen ihnen stehende sein. Mit einem Worte: es tritt Harnstoff aus dem Pyrimidinsysteme aus. Die dabei entstehenden Stoffe sind Säuren; sie konnten durch Salze und Ester charakterisiert werden. Sie sind als *Glyoxalon-*



1,3-Dimethyl-4-phenyl-glyoxalon-5-carbonsäure.

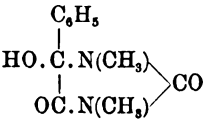


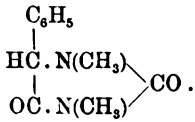
1,3-Dimethyl-4-phenyl-glyoxalon.

Digitized by Google

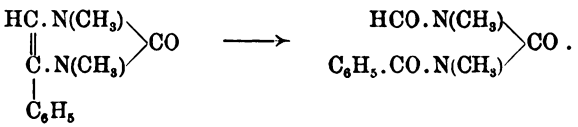
5-carbonsäuren aufzufassen, die gegebenenfalls in Stellung 4 Alkyl tragen (6). Oxydation führte die 1,3-Dimethyl-glyoxalon-5-carbonsäure und ihr 4-Methylderivat in Dimethylparabansäure über.

Beim Erhitzen verloren die Carbonsäuren leicht eine Molekel Kohlendioxyd und ergaben *1,3-Dimethyl-glyoxalon* und seine 4-Alkylderivate (7). 1,3-Dimethyl-glyoxalon und 1,3,4-Trimethyl-glyoxalon konnten mit Chromsäure leicht zu Dimethylparabansäure oxydiert werden. Anders verhielt sich 1,3-Dimethyl-4-phenyl-glyoxalon. Es lieferte — unter Anwendung der üblichen Hydantoinbezifferung — *1,3-Dimethyl-5-oxy-5-phenyl-hydantoin* (8). Das Hydroxyl ließ sich

8. 

9. 

durch Reduktion leicht entfernen; und dabei entstand das schon bekannte[1]) *1,3-Dimethyl-5-phenyl-hydantoin* (9). Anders verlief die Oxydation des 1,3-Dimethyl-4-phenyl-glyoxalons mit Salpetersäure: unter Öffnung des Ringes an der Doppelbindung entstand *Benzoyl-formyl-dimethylharnstoff*:



Diese Aufspaltung entspricht völlig der in gleicher Weise durchgeführten Spaltung von Phenylglyoxalon zu Formyl-benzoyl-harnstoff.[2])

Die oben geschilderte Umsetzungsreihe, die schließlich zu einem bekannten Stoffe führt, beweist nach unserer Auffassung die gewählten Formulierungen, vor allem die Stellung des Säurealkyls in den Säureabkömmlingen, von denen die Untersuchung ihren Ausgang nahm. Wir glauben, das Richtige getroffen zu haben, sind uns aber dessen klar,

---

[1]) S. Gabriel, A. 350, 125 (1906).
[2]) H. Rupe, B. 28, 255 (1895).

Digitized by Google

daß der so eigenartige Stofftypus dieser Isoharnsäuren und ihr noch merkwürdigerer Abbau zu weiteren Experimentaluntersuchungen locken.

Beschreibung der Versuche.

7,9-Dimethyl-3,4-isoharnsäure.

10 g 7,9-Dimethyl-8-thio-pseudoharnsäure[1]) und 50 g Natriumhydrocarbonat wurden in 300 ccm Wasser eingetragen, wobei reichlich Kohlendioxyd entwich, und Lösung eintrat. Die Lösung wurde mit Eis gekühlt und unter dauerndem Mischen durch ein Rührwerk innerhalb $^1/_2$ bis 1 Stunde portionsweise mit 44 g gepulvertem Jod (8 Atomen) versetzt. Das Jod trat unter Kohlendioxydentwicklung in Umsetzung; erst am Ende blieb die braune Farbe bestehen. Aus der Lösung schieden sich reichlich farblose, feine Prismen ab. Sie wurden abgesogen und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 8,3 g; ber. 10 g. In der Mutterlauge war Schwefelsäure nachzuweisen. Durch Umkrystallisieren aus viel Wasser wurden vierseitige, bald breitere, bald schmälere Blättchen erhalten. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen fand bei 262—263° (k. Th.) Aufschäumen und Rotbraunfärbung statt; einige Grade vorher begann Sintern. Das Rohprodukt enthielt 2 Molekeln Krystallwasser.

Das Krystallwasser entwich leicht: so schon beim Erhitzen im Vakuum auf 80°; oder bei längerem Aufbewahren über Phosphorpentoxyd im Vakuumexsiccator; oder bei 15 stündigem Schütteln eines fein zerriebenen Präparates mit wasserfreiem Alkohol. Der Zersetzungspunkt des Anhydrids lag bei derselben Temperatur wie der des Hydrates. Analysiert wurde ein bei 110° entwässertes Präparat.

0,1123 g Subst.: 0,1778 g CO_2, 0,0456 g H_2O. — 0,1335 g Subst.: 33,9 ccm N (21°, 750 mm).

$C_7H_8O_3N_4$	Ber.	C 42,8	H 4,1	N 28,6
	Gef.	„ 43,2	„ 4,5	„ 28,5.

Der Stoff löste sich reichlich, aber unter Umsetzung in siedendem Eisessig, wenig in Wasser (Löslichkeit bei

[1]) H. Biltz und H. Bülow, A. 426, 246 (1922).

Digitized by Google

Siedehitze etwa 1), noch weniger in Alkohol und kaum in den sonstigen üblichen organischen Lösungsmitteln. Er zeigte starke Murexidreaktion. Sein dreifach an Kohlenstoff gebundenes Stickstoffatom verlieh ihm basische Natur und befähigte ihn, mit starken Säuren Salze zu bilden. Mit Wasser erlitten diese Salze weitgehend Hydrolyse, so daß eine titrimetrische Bestimmung der Säure in ihnen möglich war.

Dihydrat. Die 7,9-Dimethyl-isoharnsäure scheidet sich bei der Darstellung als Dihydrat (Analyse 1 und 2) in Gestalt feiner Nädelchen ab. Als wohlausgebildete Tafeln von rhombischem Umrisse krystallisiert sie aus, wenn eine sehr verdünnte Lösung bei Zimmertemperatur langsam eindunstet (Analyse 3), wobei zur Verhinderung des Schimmelns zweckmäßig etwas Chloroform hinzugesetzt wird. Gleiche Täfelchen entstanden, als eine 0,17-proc. Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt, mit Dihydrat angeimpft und bei Eiskühlung stehengelassen wurde (Analyse 4).

0,3571 g Subst.: 0,0551 g H_2O. — 0,3956 g Subst.: 0,0639 g H_2O. — 0,2316 g Subst.: 0,0353 g H_2O. — 0,3943 g Subst.: 0,0609 g H_2O.

$C_7H_8O_3N_4$, $2H_2O$ Ber. H_2O 15,5 Gef. H_2O 15,4, 16,2, 15,3, 15,4.

Monohydrat. Als eine eiskalte, alkalische Lösung von Dimethyl-isoharnsäure mit Essigsäure (Analyse 1) oder Kohlensäure (Analyse 2) angesäuert wurde, schied sich ein Monohydrat als feine Prismen ab. Umwandlung in das Dihydrat erfolgte nicht, als die Krystallabscheidung mit der Mutterlauge 9 Wochen stehenblieb (Analyse 3), wobei etwas Chloroform hinzugesetzt war. Das gleiche Monohydrat entstand, als eine 0,2-proc. Lösung vorsichtig mit Eis gekühlt wurde, so daß die Krystallisation erst bei niedriger Temperatur einsetzte (Analyse 4).

0,2500 g Subst.: 0,0220 g H_2O. — 0,2826 g Subst.: 0,0240 g H_2O. — 0,1706 g Subst.: 0,0141 g H_2O. — 0,2182 g Subst.: 0,0177 g H_2O.

$C_7H_8O_3N_4$, H_2O Ber. H_2O 8,4 Gef. H_2O 8,8, 8,5, 8,3, 8,1.

Anhydrid. Ein Anhydrid der Dimethyl-isoharnsäure schied sich ab, als eine starke Lösung ihres Natriumsalzes bei Siedetemperatur mit Essigsäure angesäuert wurde. Feine Nädelchen. Die Zersetzungstemperatur des Anhydrids war die gleiche wie bei den Hydraten.

Salzsaures Salz. Eine heiße Lösung von 0,5 g 7,9-Dimethyl-isoharnsäure in 50 ccm Wasser wurde mit 25 ccm konz. Salzsäure versetzt. Beim Abkühlen kamen 0,55 g lanzettliche, bald breitere, bald schmälere Blättchen, die sich beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen von etwa 270° ab bräunten und unscharf zwischen 350—360° (k. Th.) sich unter Aufschäumen und Braunschwarzfärbung zersetzten. Beim Umkrystallisieren aus Wasser erfolgte hydrolytische Spaltung, und

Digitized by Google

7,9-Dimethyl-isoharnsäure krystallisierte aus. Diese glatte Hydrolyse gestattete eine titrimetrische Bestimmung des Chlorwasserstoffs.

0,1151 g Subst. verbrauchten 4,9 ccm $^n/_{10}$-Kalilauge.

$C_7H_8O_3N_4$, HCl Ber. HCl 15,7 Gef. HCl 15,5.

Salpetersaures Salz. Ein Gemisch von 0,5 g Dimethyl-isoharnsäure und 5 ccm lauwarmem Wasser wurde mit 2 ccm halbkonz. Salpetersäure versetzt. Es erfolgte Lösung und alsbald Krystallabscheidung. Nach kurzem Kühlen mit Eis konnten 0,5 g schmale Blättchen abgesogen werden. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen wurde bei etwa 130° (k. Th.) langsam Aufschäumen und Kirschrotfärbung beobachtet.

0,4201 g Subst. verbrauchten mit Methylorange als Indicator 15,2 ccm $^n/_{10}$-Natronlauge.

$C_7H_8O_3N_4$, HNO_3, H_2O Ber. HNO_3 22,7 Gef. HNO_3 22,8.

War das Gemisch beim Versetzen mit Salpetersäure zu warm, so erfolgte Oxydation unter Entweichen von Stickoxyden.

Überchlorsaures Salz. 0,5 g Dimethyl-isoharnsäure löste sich spielend in 1,5 ccm warmer, 30-proc. Überchlorsäurelösung. Beim Kühlen mit Eis kamen kurze, derbe Prismen. Abgepreßt wurde auf Ton. Ausbeute 0,4 g. Die Krystalle wurden nicht gewaschen, da sie mit Wasser und Alkoholen gespalten wurden. Der Chlorbestimmung zufolge scheint ein Hydrat, wohl ein Dihydrat, vorzuliegen; doch war eine unmittelbare Krystallwasserbestimmung nicht durchführbar, weil dabei Zersetzung eintrat.

0,1912 g Subst. (nach Dennstedt): 0,0184 g Cl.

$C_7H_8O_3N_4$, $HClO_4$, $2H_2O$ Ber. Cl 10,7 Gef. Cl 9,6.

Saures schwefelsaures Salz. 0,5 g Dimethyl-isoharnsäure wurde mit 5 ccm heißem Wasser übergossen und durch Zugabe von 3 ccm halbkonz. Schwefelsäure gelöst. Auf Zugabe von 10 ccm Alkohol und Kühlen mit Eis kamen feine, lange Nadeln. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen sinterte der Stoff bei etwa 190° (k. Th.) zu einer weißen Masse, die sich bei weiterer Temperatursteigerung gelb färbte, aber bis 300° kein Aufschäumen zeigte. Beim Erhitzen im Probierglaschen entwich Krystallwasser; da es sauer reagierte, wurde von einer unmittelbaren Krystallwasserbestimmung abgesehen.

0,2232 g Subst. verbrauchten 14,7 ccm $^n/_{10}$-Lauge (Methylorange).

$C_7H_8O_3N_4$, H_2SO_4, H_2O Ber. H_2SO_4 31,4 Gef. H_2SO_4 32,3.

7,9-Dimethyl-isoharnsäure ist eine basische Säure. Auch bei starkem Überschusse starker Laugen wird nur das eine der beiden nicht als Methyl vorhandenen Wasserstoffatome durch Metall ersetzt.

Digitized by Google

Kaliumsalz. Ein Gemisch von 5 g Dimethyl-isoharnsäure und 15 ccm siedendem Wasser wurde mit 5 ccm 50-proc. Kalilauge versetzt. Es erfolgte Lösung. Bei langsamem Abkühlen kamen lange, feine Nädelchen. Nach viertelstündigem Kühlen mit Eis wurde abgesogen und mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 4,8 g. Analysiert wurde nach kurzem Trocknen im Vakuumexsiccator.

0,5184 g Subst. bei 110°: 0,0389 g H_2O. — 0,5077 g Subst.: 0,1807 g K_2SO_4.

$C_7H_7O_3N_4K, H_2O$	Ber. H_2O 7,1	K 15,5
	Gef. „ 7,5	„ 16,0.

Das Salz löste sich leicht in Wasser, namentlich in warmem.

Natriumsalz. 5 g Dimethyl-isoharnsäure wurden in einer heißen Lösung von 2,3 g Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser gelöst. Beim Abkühlen kamen schmale, vierseitige Blättchen. Ausbeute etwa 4 g. Das Salz löste sich leicht in Wasser, jedoch weniger als das Kaliumsalz. Es enthielt ebenfalls eine Molekel Krystallwasser.

0,3617 g Subst. bei 110°: 0,0283 g H_2O. — 0,3334 g entwässertes Salz: 0,1008 g Na_2SO_4.

$C_7H_7O_3N_4Na, H_2O$	Ber. H_2O 7,6	Gef. H_2O 7,8.
$C_7H_7O_3N_4Na$	Ber. Na 10,5	Gef. Na 9,8.

Ammoniumsalz. 0,5 g Dimethyl-isoharnsäure wurde mit 2 ccm heißem Wasser gemischt und durch Zugabe von 1,5 ccm konz. Ammoniaklösung gelöst. Beim Abkühlen mit Eis kamen Blättchen von rhombischem Umrisse, deren Menge sich auf Zugabe von 3 ccm alkoholischer Ammoniaklösung vermehrte. Ausbeute 0,4 g. Das Salz löste sich leicht in Wasser. Beim Ansäuern der Lösung schied sich die Dimethyl-isoharnsäure wieder ab.

Bleisalz. Eine Lösung von 3 g Kaliumsalz in 30 ccm siedendem Wasser wurde langsam zu einer siedenden Lösung von 4,3 g Bleinitrat in 325 ccm Wasser gesetzt. Ein zunächst entstehender flockiger Niederschlag ging fast ganz wieder in Lösung. Beim Abkühlen des Filtrates kamen verfilzte Nädelchen. Bei Anwendung von weniger Wasser kam das Salz als amorphe Flocken. Ausbeute 1,5 g. Es enthält Krystallwasser.

Der Bleigehalt des Salzes wechselte und überstieg den eines neutralen Salzes. Wahrscheinlich liegen basische Salze weniger bestimmter Zusammensetzung vor. Es seien die Werte zweier Bleibestimmungen angeführt, bei denen entwässerte Präparate untersucht wurden.

0,4764 g Subst.: 0,2775 g $PbSO_4$. — 0,5332 g Subst.: 0,3680 g $PbSO_4$.

$(C_7H_7O_3N_4)_2Pb$	Ber. Pb 34,7	Gef. Pb 39,8, 47,1
$(C_7H_7O_3N_4)_2Pb, PbO$	„ „ 50,5.	

Digitized by Google

Es wäre sehr erwünscht gewesen, die Stellung des sauren und somit besonders umsetzungsfähigen Wasserstoffatoms zu ermitteln. Wir versuchten, es durch Methyl zu ersetzen; eine weitere Überführung in die zugehörige Trimethylharnsäure hätte seinen Platz ergeben. Leider führten unsere Versuche, ein Methylderivat zu erhalten, nicht zum Ziele. Wir ließen auf die festen Alkalimetallsalze Dimethylsulfat oder Methyljodid einwirken, oder schüttelten ihre wäßrige Lösung mit Dimethylsulfat oder versuchten, das Bleisalz mit Methyljodid umzusetzen. Meist wurden nicht krystallisierbare, schmierige Produkte erhalten. Durch eine ätherische Diazomethanlösung wurde Dimethyl-isoharnsäure nicht verändert.

Oxydation mit Chromsäure führte 7,9-Dimethyl-isoharnsäure in *Dimethyl-parabansäure* über. Das ist verständlich, weil der methylierte Glyoxalonring widerstandsfähiger als der nichtmethylierte und ungesättigte Pyrimidinring ist, was mit früheren Beobachtungen im Einklange steht. 1 g 7,9-Dimethyl-isoharnsäure-dihydrat wurde mit einer Lösung von 1 g Kaliumpyrochromat und 1,4 g konz. Schwefelsäure in 10 ccm Wasser 20 Minuten gekocht, wobei der Rauminhalt der sich grün färbenden Lösung auf ein Viertel herabging. Beim Abkühlen krystallisierte 0,35 g *Dimethyl-parabansäure* (ber. 0,6 g) in den bekannten charakteristischen Blättchen aus, die nach Umkrystallisieren aus 5 ccm Wasser bei 152° (k. Th.) ohne Zersetzung schmolzen.

Genau ebenso verhielt sich 7,9-Dimethyl-harnsäure: auch hier wurden aus 1 g 0,35 g Dimethyl-parabansäure erhalten.

Reduktion. Wasserstoff an Dimethyl-isoharnsäure anzulagern, bereitete ebenso Schwierigkeit, wie die Reduktion der Harnsäuren selbst. Die Tafelsche elektrische Reduktion haben wir nicht erprobt. Unverändert blieb Dimethyl-isoharnsäure bei Einwirkung von Natriumamalgam, Aluminium und Natronlauge, amalgamiertem Aluminium und Wasser, Jodwasserstoff oder elementarem Wasserstoff in Gegenwart von Palladiumhydrosol oder auf Kohle niedergeschlagenem Palladium; alles sowohl bei niederer wie bei

Digitized by Google

erhöhter Temperatur. Mit Zink und warmer Salzsäure entstanden schmierige Produkte.

Überführung in 7,9-Dimethyl-harnsäureglykol. In ein Gemisch von 1 g Dimethyl-isoharnsäure und 4 ccm Wasser wurde unter Kühlen mit Eis Chlor in lebhaftem Strome geleitet. Allmählich erfolgte Lösung. Beim Einengen der Lösung im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und schwach befeuchtetem Kaliumhydroxyd schied sich 0,6 g 7,9-Dimethyl-harnsäureglykol in dicken Prismen ab; nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser zeigte es ebenso wie sein Gemisch mit einem Vergleichspräparate den Zersetzungsp. 177—178° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Rötung.

Bei Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von 7,9-Dimethyl-isoharnsäure und Chloroform wurde ein amorphes Produkt erhalten, das mit Wasser ebenfalls 7,9-Dimethyl-harnsäure-glykol gab.

Überführung in 7,9-Dimethyl-harnsäure-glykoldiäthyläther. In ein Gemisch von 0,5 g entwässerter 7,9-Dimethyl-isoharnsäure und 7 ccm entwässertem Alkohol wurde unter Kühlung mit einer Kältemischung Chlor geleitet, bis alles gelöst war. Beim Anreiben der Gefäßwandung mit einem Glasstabe schied sich 0,5 g 7,9-Dimethyl-harnsäure-glykoldiäthyläther ab, der sich nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 193° (k. Th.) unter Aufschäumen zersetzte. Ebenso verhielt sich sein Gemisch mit einem Vergleichspräparate. Reduktion mit Stannochlorwasserstoff-Lösung führte in 7,9-Dimethyl-harnsäure über.

Wurde ein krystallwasserhaltiges Präparat von 7,9-Dimethyl-isoharnsäure genommen, so entstand ein Gemisch von Volläther und Halbäther, dessen Schmelzpunkt etwas niedriger lag, und das unter dem Mikroskope deutlich beide Krystallarten nebeneinander zu erkennen gestattete.

Überführung in 7,9-Dimethyl-harnsäure. Eine siedende Lösung von 1 g 7,9-Dimethyl-isoharnsäure in 10 ccm 2 n-Natronlauge wurde mit konz. Salzsäure angesäuert. Unter diesen Verhältnissen schied sich 0,8 g 7,9-Dimethyl-harnsäure aus. Sie wurde erkannt an ihrer Krystallform, der

Digitized by Google

Löslichkeit und Zersetzungstemperatur. Interessant ist, daß die Umsetzung zu 7,9-Dimethyl-harnsäure ausbleibt, wenn statt Salzsäure Eisessig genommen wird, oder wenn die alkalische Lösung vor dem Ansäuern stark abgekühlt wird. Bemerkt sei noch, daß die Umlagerung nicht durch mehrfaches Abrauchen mit konz. Salzsäure auf dem Wasserbade oder durch längeres Sieden einer stark salzsauren Lösung bewirkt werden konnte. Dagegen erfolgte sie, als mit Salzsäure höher erhitzt wurde.

1 g 7,9-Dimethyl-isoharnsäure wurde mit 10 ccm rauchender Salzsäure 2 Stunden im Einschmelzrohre auf 130° erhitzt. Beim Abkühlen schied sich 7,9-Dimethyl-harnsäure in derben Krystallen an der Wandung ab. Der Rohrinhalt wurde auf dem Wasserbade eingedampft. Umkrystallisieren des Rückstandes führte zu reiner 7,9-Dimethyl-harnsäure, die an Löslichkeit, Krystallform und Zersetzungstemperatur erkannt wurde. Die Ausbeute wurde nicht aufgezeichnet; sie war aber reichlich.

Einwirkung von siedendem Wasser. Bei längerem Kochen mit Wasser löste sich Dimethyl-isoharnsäure. Etwa der fünfte Teil lagerte sich in 7,9-Dimethyl-harnsäure um; das übrige zersetzte sich unter Abspaltung von Ammoniak und einer Molekel Kohlensäure zu Produkten, die nicht zu reinigen waren. Wir nehmen an, daß das Kohlenstoffatom 2 und das Stickstoffatom 3, vielleicht außerdem Stickstoff 1 ausgetreten sind.

Bei 10stündigem Kochen von 5 g 7,9-Dimethyl-isoharnsäure-dihydrat und 150 ccm Wasser entwich Kohlendioxyd, das mit Bariumhydroxydlösung 3,0 g Bariumcarbonat gab. Die wäßrige Lösung lieferte beim Eindampfen unter Unterdruck einen sirupösen Rückstand, dessen Lösung bei vorsichtigem Ansäuern mit Salzsäure 1 g 7,9-Dimethyl-harnsäure gab. In Zersetzung gingen also 3,2 g Dimethyl-isoharnsäure-anhydrid, der bei Abgabe einer Molekel Kohlendioxyd 3,2 g Bariumcarbonat entsprechen würden; gef. 3,0 g. Die 7,9-Dimethyl-harnsäure war als Ammoniumsalz in Lösung gewesen.

Über die Einwirkung von Ameisensäure auf 7,9-Dimethyl-4,5-isoharnsäure.

7,9-Dimethyl-4,5-dihydro-harnsäure.

10 g 7,9-Dimethyl-isoharnsäuredihydrat lösten sich in 50 ccm siedender 80-proc. Ameisensäure. Bei weiterem

Digitized by Google

Kochen entwich Kohlendioxyd. Nach 10 Minuten wurde mit Alkohol auf den dreifachen Raum verdünnt und mit Eiswasser gekühlt. Es kamen lange, feine Nadeln. Ausbeute 8,5 g, d. h. die berechnete Menge. Das Präparat konnte aus der 80—90 fachen Menge siedenden Wassers umkrystallisiert werden. Sintern von 250° ab; Zersetzungspunkt 268° (k. Th.) unter langsamem Aufschäumen.

0,1245 g Subst.: 0,1940 g CO_2, 0,0558 g H_2O. — 0,1303 g Subst.: 32,6 ccm N (20°, 756,5 mm).

$C_7H_{10}O_3N_4$	Ber.	C 42,4	H 5,1	N 28,3
	Gef.	„ 42,5	„ 5,0	„ 28,5.

Der Stoff löste sich wenig in Wasser (Löslichkeit etwa 1,2); weniger in Alkohol; sehr wenig in Äther, Aceton, Benzol, Chloroform, Petroläther; dagegen reichlich in Eisessig, konz. Salzsäure, Laugen. Er lieferte Murexidreaktion. Methyljodid war nicht anzulagern.

Die starke Löslichkeit in konz. Salzsäure könnte für Salzbildung sprechen. Aber weder mit Salzsäure noch mit Überchlorsäure ließ sich ein Salz gewinnen. Wohl aber ein Natriumsalz.

Natriumsalz. 1 g wurde in 3 ccm 2 n-Natronlauge gelöst. Beim alsbaldigen Kühlen schieden sich 0,2 g feine Nädelchen ab. Die Ausbeute konnte durch Zugabe von Alkohol verbessert werden; doch mußte vorsichtig gearbeitet werden, da sich sonst leicht eine gelatinöse Abscheidung des Salzes beimengte. Getrocknet wurde bei 110°.

0,1206 g Subst.: 0,0388 g Na_2SO_4.

$C_7H_9O_3N_4Na$	Ber.	Na 10,5	Gef. Na 10,4.

Bei der Salzbildung ist zweifellos der am Stickstoffatome 1 stehende Wasserstoff durch Metall ersetzt. Seine Reaktionsfähigkeit veranlaßte uns zu Versuchen, es durch Alkyl zu ersetzen, was jedoch nicht gelang.

Oxydation. 0,5 g wurde mit einer Lösung von 1 g Kaliumpyrochromat, 1,4 g konz. Schwefelsäure und 10 ccm Wasser erhitzt. Unter Aufschäumen erfolgte Lösung und Grünfärbung. Beim Abkühlen schied sich reichlich 0,05 g eines Stoffes als Nädelchen ab, der nach Umkrystallisieren aus 25 ccm siedendem Wasser bei 250° schmolz und sich als gleich erwies mit einem in gleicher Weise erhaltenen

Digitized by Google

Oxydationsproduke der 4,7,9-Trimethyl-dihydroharnsäure und bei dieser besprochen werden soll. Die Oxydationsmutterlauge wurde stark eingekocht; beim Abkühlen krystallierte 0,1 g Dimethyl-parabansäure, die nach Umkrystallisieren bei 153—154° (k. Th.) schmolz.

Einwirkung von Chlor und Wasser führte nicht zu 7,9-Dimethyl-harnsäure-glykol, sondern nur zu einem amorphen Produkte, das nicht zu reinigen war. Das Ausbleiben der Glykolbildung steht im Einklange mit der angenommenen Formel.

1,3-Dimethyl-glyoxalon-5-carbonsäure.

Eine Lösung von 7 g 7,9-Dimethyl-dihydroharnsäure in 70 ccm 2 n-Natronlauge wurde in einem Kölbchen im lebhaft siedenden Wasserbade erhitzt, bis Ammoniak nicht mehr entwich. Methylamin wurde nicht abgegeben. Verdunstetes Wasser wurde von Zeit zu Zeit ersetzt. Die Umsetzung dauerte etwa 12 Stunden; wurde gekocht, so verlief sie schneller. Als kein Ammoniak mehr abgegeben wurde, wurde mit Eiswasser gekühlt und mit Salzsäure angesäuert. Die Abscheidung wurde mit kaltem Wasser gewaschen. Ausbeute 4,4 g; ber. 5,5 g. Zur Reinigung wurde mit etwa 150 ccm kochendem Alkohol aufgenommen, von Verunreinigungen oder Resten Ausgangsstoff abfiltriert und auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wurde aus Wasser oder Alkohol umkrystallisiert. Dünne, rechteckige, lange Blättchen. Von 205° ab Sintern; Zersetzungsp. 220° (k. Th.) unter Aufschäumen.

Bei einer Darstellung aus 20 g 7,9-Dimethyl-dihydroharnsäure wurde die abgegebene Menge Ammoniak in Salzsäure aufgefangen und bestimmt. Erhalten wurde 9,3 g Ammoniumchlorid; ber. 10,8 g für 2 Molekeln Ammoniak.

Bei der Elementaranalyse erwies es sich nötig, die Substanz mit Kupferoxyd zu mischen und den vorderen Teil des Rohres hoch zu erhitzen.

0,1375 g Subst.: 0,2308 g CO_2, 0,0628 g H_2O. — 0,1366 g Subst.: 21,5 ccm N (18°, 763 mm).

$C_6H_8O_3N_2$	Ber.	C 46,1	H 5,2	N 18,0
	Gef.	„ 45,8	„ 5,1	„ 18,2.

Digitized by Google

Der Stoff löste sich reichlich in siedendem Wasser (Löslichkeit etwa 10); etwas weniger in Alkohol (Löslichkeit etwa 5); erheblich weniger in den übrigen üblichen Lösungsmitteln.

Während beim Kochen der wäßrigen Lösung keine Veränderung zu beobachten war, wurde beim Kochen einer Lösung in verdünnter Salzsäure oder beim Erhitzen des festen Stoffes Kohlendioxyd abgegeben. Oxydation mit Chromsäure lieferte reichlich Dimethylparabansäure; aus 0,5 g wurde 0,25 g gewonnen. Ein Versuch, Wasserstoff an den in Natronlauge gelösten Stoff in Gegenwart von Palladium anzulagern, führte nicht zum Ziele: das Präparat wurde unverändert zurückerhalten.

Silbersalz. Eine Lösung von 3 g in 50 ccm siedendem Wasser wurde mit 5 g frischem Silberoxyd geschüttelt und bei Siedetemperatur gehalten. Bald wurde durch ein Polster Filtrierpapiermasse abgenutscht. Beim Abkühlen des Filtrates kamen sehr feine, stark verfilzte Nädelchen. Mit der von ihnen abgesogenen Mutterlauge wurde der Rückstand auf der Papiermasse noch einmal ausgekocht. Ausbeute 4,5 g. Das Salz löste sich reichlich in siedendem Wasser, leichter in Ammoniaklösung. Zur Analyse wurde es bei 110° getrocknet.

0,3034 g Subst.: 0,1258 g Ag.

$C_6H_7O_3N_2Ag$ Ber. Ag 41,0 Gef. Ag 41,5.

Methylester. 4 g Silbersalz wurden mit einem Überschusse an Methyljodid im Probierglase auf dem Wasserbade erhitzt. Der nach Wegdampfen des Methyljodids bleibende Rückstand wurde mit 20 ccm Alkohol ausgekocht. Beim Abdampfen des Filtrates blieb 1,7 g Rückstand. Umkrystallisieren aus Aceton gab sehr dünne Prismen Schmelzp. 127° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0,1534 g Subst.: 0,2770 g CO_2, 0,0815 g H_2O. — 0,2300 g Subst.: 33,6 ccm N (20°, 757 mm).

$C_7H_{10}O_3N_2$	Ber.	C 49,4	H 5,9	N 16,5
	Gef.	„ 49,2	„ 6,0	„ 16,6.

Der Ester löste sich reichlich in heißem Wasser, Alkohol, Essigester, Aceton (Löslichkeit etwa 14); wenig in Äther und Petroläther. Aus Ammoniaklösung krystallisierte er unverändert wieder aus; ein Amid entstand dabei nicht.

Der Ester ließ sich aus der Dimethyl-glyoxaloncarbonsäure in üblicher Weise mit Alkohol und Chlorwasserstoff nicht erhalten, weil unter diesen Bedingungen Kohlendioxyd abgespalten wurde.

Digitized by Google

1,3-Dimethyl-glyoxalon.

2 g Dimethylglyoxalon-carbonsäure wurde in einem Probierglase, dessen geschlossenes Ende retortenartig abwärts gebogen war, mit kleiner Flamme vorsichtig destilliert. Dabei spaltete eine Molekel Kohlendioxyd ab. Das gelbliche Destillat erstarrte — manchmal erst langsam — zu einer strahligen Krystallmasse. Ausbeute 1,4—1,5 g, d. h. die berechnete. Beim Aufnehmen mit der 25fachen Menge Äther hinterblieb ein wenig halbfeste Masse. Das Filtrat gab bei langsamem, starkem Einengen im Exsiccator eine Krystallmasse, die in gleicher Weise noch einmal umkrystallisiert wurde. Kleine Täfelchen oder Prismen. Der Schmelzpunkt war nur schwer zu bestimmen, da er durch Spuren Feuchtigkeit wesentlich geändert wurde: es wurden Werte erhalten, die um 100° herum lagen, die wir aber nicht als genau ansehen.

0,2051 g Subst.: 0,4116 g CO_2, 0,1345 g H_2O. — 0,2349 g Subst.: 51,0 ccm N (19°, 759 mm).

$C_5H_6ON_2$	Ber.	C 53,5	H 7,2	N 25,0
	Gef.	„ 53,4	„ 7,3	„ 24,9.

Der Stoff löste sich in allen üblichen Lösungsmitteln sehr reichlich. Mit wenig Wasser gab er eine dicke, ölige Masse. Hygroskopisch war er kaum. Wurde trockner Chlorwasserstoff in eine wasserfreie, ätherische Lösung geleitet, so schied sich ein Salz als Prismen ab. Da es sehr leicht Wasser anzog, wurde von seiner Analyse abgesehen.

Da bei der beschriebenen Darstellung des Stoffes infolge Überhitzens leicht anderweitige Zersetzungen eintreten können, ist die folgende Vorschrift vorzuziehen. 3 g Dimethylglyoxalon-carbonsäure wird mit 10 ccm verdünnter und 5 ccm konz. Salzsäure etwa 10 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Wenn alles in Lösung gegangen, und die lebhafte Kohlendioxydentwicklung aufgehört hat, wird bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft. Zur Entfernung gebundenen Chlorwasserstoffs wird der mit Krystallen durchsetzte Rückstand mit etwas verdünnter Ammoniaklösung aufgenommen, und die Lösung nochmals bei Unterdruck eingedampft. Der Rückstand wird in gleicher Weise zweimal mit entwässertem Alkohol abgeraucht, dadurch von Wasser befreit und schließlich mit insgesamt 40 ccm trocknem Essigester, der in mehreren Anteilen genommen wird, ausgekocht. Dabei bleibt etwas Ammoniumchlorid zurück. Der aus dem Filtrate beim

Digitized by Google

Wegdunsten des Essigesters bleibende Rückstand erstarrt bald, besonders beim Anreiben, strahlig krystallinisch. Ausbeute 2,2 g.

Farbreaktion. Wenn eine Lösung von Dimethylglyoxalon in Wasser, Alkohol oder Eisessig tropfenweise mit Brom gemischt wird, tritt eine tiefviolette Färbung auf. Bei weiterem Zusatze von Brom geht sie in Rot und weiterhin in Gelb über. Ein Dibromid war beim Eindunsten im Vakuumexsiccator nicht zu erhalten: es kam eine Schmiere.

Oxydation mit Chromsäure lieferte reichlich Dimethylparabansäure. Als 0,5 g mit einer Lösung von 1 g Kaliumpyrochromat, 1,4 g konz. Schwefelsäure und 10 ccm Wasser gekocht, und die Lösung stark eingeengt wurde, schied sich 0,4 g *Dimethylparabansäure* ab. Auch bei niedrigerer Temperatur entstand nur Dimethylparabansäure; ein 1,3-Dimethyl-5-oxy-hydantoin (vgl. später) war nicht zu fassen. Bei der Oxydation mit Salpetersäure in Eisessiglösung hätte symmetrischer Diformyl-dimethylharnstoff entstehen können; es glückte uns nicht, ihn zu bekommen. Ebensowenig hatten wir Erfolg bei Versuchen, Wasserstoff in Gegenwart von Palladium bei Atmosphärendruck anzulagern; der Ausgangsstoff wurde unverändert zurückerhalten.

Über die Einwirkung von Essigsäure auf 7,9-Dimethyl-isoharnsäure.

4,7,9-Trimethyl-4,5-dihydro-harnsäure.

10 g 7,9-Dimethyl-isoharnsäure-dihydrat löste sich in 60 ccm kochendem Eisessig binnen etwa 10 Minuten. Dabei entwich Kohlendioxyd. Zu seiner quantitativen Bestimmung wurden die Gase mittels eines Luftstromes durch Bariumhydroxydlösung geleitet; dabei entstand 8,1 g Bariumcarbonat, ber. 8,6 g $BaCO_3$ auf 1 Molekel Kohlendioxyd.

Die essigsaure Lösung schied beim Kühlen durch Eiswasser und Verdünnen mit der 3—4fachen Raummenge Äther etwa 8 g kurze, lanzettförmige Blättchen ab. Beim Umkrystallisieren aus Wasser kamen schön ausgebildete, sechsseitige Täfelchen. Zersetzungsp. 250° (k. Th.) unter Auf-

Digitized by Google

schäumen und schwacher Gelbfärbung. Zur Analyse wurde ein zunächst aus Wasser krystallisiertes Präparat aus Eisessig und Äther umkrystallisiert und bei 110° getrocknet.

0,1246 g Subst.: 0,2066 g CO_2, 0,0642 g H_2O. — 0,1173 g Subst.: 27,4 ccm N (19°, 755 mm).

$C_8H_{12}O_3N_4$	Ber.	C 45,3	H 5,7	N 26,4
	Gef.	„ 45,2	„ 5,8	„ 26,7.

Der Stoff löste sich in siedendem Eisessig mit der Löslichkeit etwa 25; viel weniger in Wasser (Löslichkeit etwa 1,7); in Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Benzol, Petroläther löste er sich wenig oder gar nicht. Starke Laugen nahmen ihn leicht auf und ließen ihn beim Ansäuern unverändert wieder ausfallen; erst bei längerem Erhitzen der alkalischen Lösung erfolgte Spaltung. Auch konz. Salzsäure löste ihn; doch waren Salze nicht zu gewinnen. Er gab im Unterschiede zu der mit Ameisensäure erhaltenen 7,9-Dimethyl-4,5-dihydro-harnsäure die Murexidprobe nicht, was mit der Besetzung des Kohlenstoffatomes 4 durch ein Methyl zusammenhängt.

Gegen Reduktionsmittel erwies er sich als beständig: so Jodwasserstoff gegenüber in wäßriger oder in Eisessiglösung, Natriumamalgam oder Stannochlorwasserstoff-Lösung: stets konnte er unverändert zurückerhalten werden.

Oxydation. 1 g wurde mit einer Lösung von 2 g Kaliumpyrochromat und 2,8 g konz. Schwefelsäure in 20 ccm Wasser 5 Minuten auf 60° erhitzt. Dabei war geringe Gasentwicklung wahrzunehmen, und feine Nädelchen schieden sich ab. Nach dem Erkalten wurde abgesogen. Ausbeute 0,12 g. Der Stoff löste sich in siedendem Wasser nur sehr wenig (Löslichkeit etwa 0,2); Ammoniaklösung nahm ihn nicht auf, wohl aber Natronlauge. Zersetzung 250° (k. Th.) unter Aufschäumen, aber ohne Färbung. Bei vorsichtigem Erhitzen im Probierglase ließen sich kleine Proben fast ohne Zersetzung sublimieren. Biuretreaktion trat nicht ein.

0,1044 g Subst.: 0,1271 g CO_2, 0,0487 g H_2O. — 0,1654 g Subst.: 42,6 ccm N (21°, 752 mm).

$C_4H_7O_3N_3$	Ber.	C 33,1	H 4,9	N 29,0
	Gef.	„ 33,2	„ 5,2	„ 29,0.

Digitized by Google

Nach dem Entstehen und der Zusammensetzung könnte ein *Formyl-methylbiuret* $OCH.NH.CO.NH.CN.NHCH_3$ vorliegen. Zur Erzielung eines sicheren Entscheids war die Menge zu gering.

Der Stoff erwies sich als gleich mit dem in gleicher Weise aus 7,9-Dimethyl-4,5-dihydro-harnsäure erhaltenen Stoffe, der oben erwähnt wurde.

Wurde die grüne Lösung, aus der er sich abgeschieden hatte, stark eingekocht, so krystallisierte beim Abkühlen eine geringe Menge *Dimethylparabansäure* in den charakteristischen Blättchen aus.

1,3,4-Trimethyl-glyoxalon-5-carbonsäure.

Eine Lösung von 5 g 4,7,9-Trimethyl-dihydroharnsäure in 50 ccm 2n-Natronlauge wurde in einem Kölbchen unter Ersatz des verdampfenden Wassers im siedenden Wasserbade erhitzt oder auf freier Flamme gekocht, bis — nach mehreren Stunden — Ammoniak nicht mehr entwich. Das Ammoniak wurde als platinchlorwasserstoffsaures Salz charakterisiert und als methylaminfrei erwiesen. Die Lösung wurde von einigen braunen Flöckchen abfiltriert, mit Eis gekühlt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Dabei entwich Kohlendioxyd, und reichlich schied sich eine Masse feiner Nädelchen ab. Sie wurde bald abgesogen, mit kaltem Wasser sorgfältig gewaschen und bei mäßiger Temperatur getrocknet. Ausbeute 3,2 g; ber. 4 g. Umkrystallisiert wurde aus 8—10 ccm Alkohol: feine Nädelchen. Sintern von 175° ab; Zersetzung 179° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Gelbfärbung.

0,1370 g Subst.: 0,2463 g CO_2, 0,0737 g H_2O. — 0,1222 g Subst.: 17,7 ccm N (24°, 758 mm).

$C_7H_{10}O_3N_2$	Ber.	C 49,4	H 5,9	N 16,5
	Gef.	„ 49,0	„ 6,0	„ 16,2.

In kochendem Alkohol löste sich der Stoff sehr reichlich; etwas weniger in Wasser. Auch aus der wäßrigen Lösung kamen beim Abkühlen Krystalle; doch fand bei längerem Erhitzen Spaltung statt. In Natronlauge und Ammoniaklösung löste er sich leicht. Er schmeckte sauer.

Digitized by Google

Ein Vergleich mit 1,3-Dimethyl-glyoxalon-carbonsäure zeigte, daß der methylreichere Stoff leichter Kohlendioxyd abgibt; so schon bei längerem Erhitzen der wäßrigen Lösung oder beim Stehen mit verdünnter Salzsäure langsam bei Zimmertemperatur.

Oxydation mit Chromsäuremischung lieferte reichlich Dimethylparabansäure; eine *Reduktion* mit Wasserstoff und Palladium war nicht zu erreichen.

Silbersalz. 5 g wurden in 30 ccm Wasser unter vorsichtigem Zutropfen von Ammoniaklösung zu einer neutralen Lösung gelöst. Von einem geringen Überschusse an Säure wurde abfiltriert. Dann wurde mit heißem Wasser auf 200 ccm verdünnt, und die nunmehr 60—70° warme Lösung mit einer heißen Lösung von 5 g Silbernitrat in 20 ccm Wasser versetzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesogen. Ausbeute 5,5 g. Meist nicht gut ausgebildete, zuweilen derbe Prismen. Zersetzung 182° (k. Th.).

0,4743 g Subst.: 0,1849 g Ag.

$C_7H_9O_3N_2Ag$	Ber.	Ag 38,9	Gef. Ag 39,0.

Methylester. 3 g Silbersalz wurde mit etwas Silberoxyd und einem Überschusse an Methyljodid in einem kleinen Einschmelzrohre kurze Zeit im Wasserbade erhitzt. Nach Wegdampfen des Überschusses an Jodmethyl wurde zweimal mit etwas siedendem Alkohol ausgezogen, und die Filtrate auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Es blieb 2 g, d. h. die berechnete Menge, als strahlige Krystallmasse. Sie wurde aus etwa 30 ccm Petroläther vom Siedepunkt etwa 60° umkrystallisiert. Schöne, schmale Blättchen. Schmelzp. 88° bis 89° ohne Zersetzung.

0,1742 g Subst.: 0,3330 g CO_2, 0,1025 g H_2O. — 0,2149 g Subst.: 28,6 ccm N (16°, 758 mm).

$C_8H_{12}O_3N_2$	Ber.	C 52,1	H 6,6	N 15,2
	Gef.	„ 52,1	„ 6,6	„ 15,5.

Der Stoff löste sich in den üblichen Lösungsmitteln sehr reichlich und leicht; weniger löste er sich in Äther und Petroläther, in letzterem um so weniger, je niedriger der Siedepunkt lag.

Auch dieser Ester ließ sich nicht mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff herstellen, weil die Säure beim Erwärmen dieser Lösung Kohlendioxyd verlor.

1,3,4-Trimethyl-glyoxalon.

2 g 1,3,4-Trimethyl-glyoxalon-carbonsäure wurde mit 10 ccm Wasser in einem siedenden Wasserbade erhitzt. Dabei entwich lebhaft Kohlendioxyd. Nach 10 Minuten

Digitized by Google

war die Umsetzung beendet. Die Lösung wurde im Vakuumexsiccator eingedampft. Der Rückstand erstarrte strahlig krystallinisch. Die Ausbeute war quantitativ. Da der Stoff außerordentlich leicht Wasser anzog und zerfloß, war eine Reinigung der geringen Menge schwierig. Wir destillierten in einem gebogenen Probiergläschen. Das bald wieder erstarrende Destillat wurde auf Ton abgepreßt, in 20 ccm entwässertem Äther gelöst, und die Lösung im Vakuumexsiccator eingedunstet. Dabei kamen tafelige Krystalle.

0,1196 g Subst.: 0,2490 g CO_2, 0,0856 g H_2O. — 0,1619 g Subst.: 31,7 ccm N (19°, 754 mm).

$C_6H_{10}ON_2$	Ber.	C 57,1	H 8,0	N 22,2
	Gef.	„ 56,8	„ 8,0	„ 22,3.

Der Stoff löste sich in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln außerordentlich leicht und reichlich; leicht in Äther. Er war so hygroskopisch, daß er schon beim Anhauchen zerfloß. Deshalb glückte uns eine zuverlässige Bestimmung des Schmelzpunktes nicht. Der Siedepunkt wurde nach Siwoloboff[1]) bei etwa 210° gefunden. Mit Brom gab der Stoff in wäßriger, alkoholischer oder Eisessiglösung dieselbe Farbreaktion wie 1,3-Dimethylglyoxalon. Wasserstoff in Gegenwart von Palladiumhydrosol oder mit Palladium beladener Holzkohle anzulagern, glückte nicht. Auch führte ein Versuch, ihn mit Salpetersäure in Eisessiglösung zu Formyl-acetyl-dimethylharnstoff zu oxydieren, nicht zum Ziele: es wurde nur eine sirupöse Masse erhalten.

Über die Einwirkung von Benzoesäure auf 7,9-Dimethyl-isoharnsäure.

7,9-Dimethyl-4-phenyl-4,5-dihydro-harnsäure.

Die Darstellung von reiner 7,9-Dimethyl-4-phenyl-dihydroharnsäure bereitete größere Schwierigkeiten als die des in Stellung 4 nicht substituierten oder des dort me-

[1]) A. Siwoloboff, B. 19, 795 (1886).

Digitized by Google

thylierten Stoffes. Ein zur weiteren Verarbeitung geeignetes Rohprodukt entstand auf folgendem Wege.

Ein inniges Gemisch von 15 g entwässerter 7,9-Dimethyl-isoharnsäure und 45 g Benzoesäure wurde in einem weiten Probierglase im Ölbade auf 150—160° erhitzt. Dabei löste sich die Isoharnsäure langsam und unter Kohlendioxydabgabe in der Schmelze. Als das nach $^1/_2$ Stunde erreicht war, und kaum mehr Gasbläschen aufstiegen, wurde in einen Kolben umgegossen, und in ihm die erstarrte Masse mehrfach mit Äther ausgezogen. Aus dem Filtrate schied sich ein wenig ab, das mit dem Löserückstande vereinigt wurde. Ausbeute etwa 17 g. Der Stoff konnte aus der 100fachen Menge Wasser umkrystallisiert werden; dabei kamen Büschel rhombisch begrenzter Täfelchen oder wetzsteinförmige Krystalle. Sintern von 230° ab; Schmelzp. 241—244° (k. Th.) unter geringer Blasenbildung.

Der Stoff löste sich spielend leicht in konz. Salzsäure und konnte aus der Lösung mit Ammoniak wieder gefällt werden. In Laugen löste er sich nur zum Teile. Die Löslichkeit in siedendem Wasser betrug etwa 1; auch in Äther löste er sich wenig; reichlich, aber nicht vollständig in Alkohol. Er gab keine Murexidreaktion und ließ sich durch Erhitzen mit konz. Jodwasserstofflösung nicht reduzieren.

Analysen ergaben Werte, aus denen sich keine brauchbare Formel errechnen ließ. Die Werte lagen zwischen 59,3—61,6 Proc. C; 5,5—5,8 Proc. H; 18,3—19,1 Proc. N. Der naheliegende Gedanke, daß eine Benzoylverbindung vorliegt — wofür die geringe Löslichkeit in Lauge spräche — wird durch die Analyse widerlegt.

Aus diesem Rohprodukte konnte in mäßiger Ausbeute etwas *reines Produkt* auf folgende Weise herausgearbeitet werden. 3 g wurden mit 100 ccm Alkohol gekocht. Dabei blieb 0,3 g zurück. Aus dem mit weiteren 10 ccm Alkohol, der vom Nachspülen stammte, verdünnten Filtrate schieden sich 0,3 g kurze Prismen ab. Diese 0,6 g wurden aus 500 ccm siedendem Wasser umkrystallisiert; es kamen vier-

Digitized by Google

oder sechsseitige Prismen mit schrägen oder abgerundeten Enden, oder derbe rechteckige Täfelchen. Schmelzp. 244° (k. Th.) unter beginnender Zersetzung.

0,1023 g Subst.: 0,2124 g CO_2, 0,0466 g H_2O. — 0,1522 g Subst.: 27,9 ccm N (19°, 750 mm Druck.)

$C_{13}H_{14}O_3N_4$	Ber.	C 56,9	H 5,1	N 20,4
	Gef.	„ 56,6	„ 5,1	„ 20,8.

Der Stoff löste sich in Wasser (Löslichkeit etwa 0,2) und den übrigen üblichen, organischen Lösungsmitteln sehr wenig; nur Eisessig nahm ihn reichlich auf. Auch in warmer Natronlauge löste er sich leicht.

Aus der alkoholischen Mutterlauge schieden sich nach Einengen auf 50 ccm 2 g schöne Krystallblättchen ab. Schmelzp. 241—244° (k. Th.) unter beginnender Zersetzung. Die Löslichkeit in siedendem Alkohol betrug etwa 4, war also wesentlich höher als die der reinen 7,9-Dimethyl-4-phenyl-dihydroharnsäure. Heiße Natronlauge löste nicht, bzw. sehr langsam und unter Zersetzung. Es liegt von einem solchen Präparate nur eine Kohlenstoff–Wasserstoffbestimmung vor, die die Werte 60,9 Proc. C und 5,7 Proc. H ergab. Daß ein naher Verwandter der 7,9-Dimethyl-4-phenyl-dihydroharnsäure vorlag, geht daraus hervor, daß der Stoff bei Spaltung mit heißer Natronlauge die gleichen Produkte wie diese in etwa gleicher Ausbeute lieferte: bei dem gleich zu beschreibenden Verfahren entwich in beiden Fällen Ammoniak und beim Ansäuern mit Salzsäure schied sich bei Verwendung von 2 g Ausgangsstoff je 1,2—1,5 g 4-Phenyl-dimethylglyoxalon-carbonsäure ab.

Das eben beschriebene Produkt, das aus der alkoholischen Lösung erhalten wurde, wird im wesentlichen gleich mit dem Rohprodukte sein. Die Unlöslichkeit in Natronlauge und der hohe Kohlenstoffgehalt deutet darauf hin, daß eine am Stickstoffatom 1 substituierte Verbindung vorliegt. Für eine Benzoylverbindung, die wahrscheinlich wäre, ist der Kohlenstoffgehalt (ber. 63,5 Proc. C) zu niedrig. Spätere Versuche müssen gelegentlich die Aufklärung geben; unsere Arbeit mußte aus äußeren Umständen an dieser Stelle abgebrochen werden.

1,3-Dimethyl-4-phenyl-glyoxalon-5-carbonsäure.

5 g rohe 7,9-Dimethyl-4-phenyl-dihydroharnsäure wurde mit 100 ccm 2n-Natronlauge gekocht. Langsam löste sich alles. Das entweichende Ammoniak wurde durch einen Strom Luft in Salzsäure geleitet und als Ammoniumchlorid gewogen. Ausbeute 1,7 g NH_4Cl; ber. 2,0 g für 2 Molekeln NH_3. Methylamin wurde nicht frei. Nach

Digitized by Google

$1^1/_4$stündigem Kochen wurde die alkalische Lösung von einigen braunen Flöckchen abfiltriert, mit Eis gekühlt und mit Salzsäure angesäuert. Es schied sich eine weiträumige Masse kurzer Krystallnädelchen ab. Ausbeute reichlich 3 g. Aus Alkohol kamen rhombisch oder rechteckig begrenzte, dicke Täfelchen. Zersetzungsp. 217—218° (k. Th.) unter Aufschäumen. Bei der Elementaranalyse mußte das Rohr hoch erhitzt werden, damit nicht durch Entweichen von Kohlenoxyd ein zu hoher Stickstoff- und ein zu niedriger Kohlenstoffwert erhalten wurde.

0,2027 g Subst.: 0,4602 g CO_2, 0,0965 g H_2O. — 0,1792 g Subst.: 18,8 ccm N (17°, 758 mm).

$C_{12}H_{12}O_3N_2$	Ber.	C 62,0	H 5,2	N 12,1
	Gef.	„ 61,9	„ 5,3	„ 12,1.

Der Stoff löste sich in heißem Wasser wenig; reichlich in Alkohol. Es gelang nicht, ihn zu reduzieren: weder durch Natriumamalgam, noch durch elementaren Wasserstoff in Gegenwart von Palladium, das auf Holzkohle niedergeschlagen war, noch durch Jodwasserstoff. Jodwasserstoff veranlaßte, ebenso wie wäßrige oder alkoholische Salzsäure, ein Abspalten von Kohlendioxyd.

Silbersalz. Zu einem Gemische von 1,5 g Dimethylphenylglyoxaloncarbonsäure und 10 ccm Wasser wurde vorsichtig verdünnte Ammoniaklösung getropft, bis beim Umschütteln fast alles gelöst war; ein Überschuß von Ammoniak wurde sorgfältig vermieden. Das Filtrat wurde zum Sieden erhitzt und mit einer siedenden Lösung von 1,2 g Silbernitrat in 5 ccm Wasser versetzt. Das Silbersalz schied sich als undeutliche Krystalle ab, meist rundliche Gebilde schmaler lanzettlicher Blättchen. Ausbeute 1,5 g. Das Salz färbte sich von 180° ab dunkler. Zersetzungsp. 195° (k. Th.) unter Aufschäumen. Ammoniaklösung nahm es leicht auf.

0,1835 g Subst.: 0,0591 g Ag.

$C_{12}H_{11}O_3N_2Ag$	Ber.	Ag 31,8	Gef. Ag 32,2.

Methylester. 1 g Silbersalz wurde mit einem Überschusse an Methyljodid in einem kleinen geschlossenen Rohre kurze Zeit im Wasserbade erhitzt. Nach Abdunsten des Methyljodids wurde der Rückstand zweimal mit je 10 ccm Alkohol ausgezogen. Die Auszüge hinterließen 0,7 g krystallinischen Abdampfungsrückstand, der sich aus 15—20 ccm niedrig siedendem Petroläther umkrystallisieren ließ. Rechteckige Blättchen. Schmelzp. 124° (k. Th.) ohne Zersetzung.

Digitized by Google

0,1485 g Subst.: 0,3449 g CO_2, 0,0807 g H_2O.

$C_{13}H_{14}O_3N_2$	Ber.	C 63,4	H 5,7
	Gef.	„ 63,3	„ 6,1.

Der Ester löste sich in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht. Aus ätherischer Lösung krystallisierten Nädelchen. Auch in heißem Wasser löste er sich und schied sich aus konz. Lösung in Tröpfchen ab, die krystallinisch erstarrten, aus verdünnter Lösung in rechteckigen Blättchen.

1,3-Dimethyl-4-phenyl-glyoxalon.

Die eben beschriebene Säure verlor beim Erwärmen mit wäßriger oder alkoholischer Salzsäure auf dem Wasserbade leicht eine Molekel Kohlendioxyd. Die Ausbeute war in beiden Fällen gleich gut. Am einfachsten erhitzt man 3 g mit 5 ccm konz. Salzsäure, bis die Gasentwicklung beendigt ist, übersättigt mit konz. Ammoniaklösung und schüttelt viermal mit je 15 ccm Äther aus. Die ätherische Lösung wird mit Kaliumcarbonat getrocknet, auf 30 bis 40 ccm eingeengt und dann im Exsiccator langsam auskrystallisieren gelassen, wobei die Hauptmenge Lösungsmittel fortgeht. Große Krystalltafeln, daneben Krusten. Ausbeute 2 g. Das Präparat wurde in gleicher Weise aus 50 ccm entwässertem Äther umkrystallisiert. Schmelzp. 92° (k. Th.). Bei der Elementaranalyse mußte das Rohr hoch erhitzt werden.

0,2036 g Subst.: 0,5209 g CO_2, 0,1196 g H_2O. — 0,1522 g Subst.: 20,6 ccm (18°, 752 mm).

$C_{11}H_{12}ON_2$	Ber.	C 70,2	H 6,4	N 14,9
	Gef.	„ 69,8	„ 6,6	„ 15,4.

In Wasser löste sich der Stoff wenig, gab aber damit eine ölige Mischung. In den üblichen organischen Lösungsmitteln löste er sich reichlich oder sehr reichlich. Konz. Natronlauge veränderte den Stoff auch bei mehrstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade nicht. Mit starken Säuren bildete er Salze.

Salzsaures Salz. 0,5 g löste sich in 2 ccm warmer konz. Salzsäure. Beim Abkühlen schieden sich reichlich feine Krystallnädelchen ab. Das überschüssige Lösungsmittel wurde im Vakuumexsiccator neben angefeuchtetem Kaliumhydroxyd weggedunstet, und der trockne

Digitized by Google

Salzrückstand (0,6 g) aus 6 ccm chlorwasserstoffhaltigem Essigester umkrystallisiert. Feine Nädelchen. Schmelzp. 93—94° (k. Th.).

0,2240 g Subst.: 0,0336 g Cl nach Dennstedt.

$C_{11}H_{12}ON_2$, HCl Ber. Cl 15,8 Gef. Cl 15,0.

W. Markwald[1]) erwähnte bei Beschreibung des nichtsubstituierten Glyoxalons, daß es schwach basisch sei und mit Säuren Salze bilde; doch konnte weder das sehr zerfließliche salzsaure Salz noch ein anderes in einer zur Analyse geeigneten Form gefaßt werden. Beim Phenylglyoxalon erwähnte Rupe[2]) die Löslichkeit in verdünnter Salzsäure, fand aber, daß aus dieser Lösung das Phenylglyoxalon unverändert auskrystallisiert.

Formyl-benzoyl-dimethylharnstoff.

Eine Lösung von 1 g 1,3-Dimethyl-4-phenyl-glyoxalon in 20 ccm Eisessig wurde mit 1 ccm konz. Salpetersäure versetzt. Sofort begann Oxydation, und die Lösung färbte sich durch Stickoxyde braun. Im Vakuumexsiccator wurde neben angefeuchtetem Kaliumhydroxyd zum Sirup eingedunstet, der dann beim Verreiben mit wenig Wasser krystallinisch erstarrte. Ausbeute 1,1 g. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung mit 30 ccm Wasser aufgekocht, wobei es nur zum Teil in Lösung ging. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der zunächst amorphe Rückstand wurde beim Verreiben mit wenig Wasser fest. Er wurde abgesogen, getrocknet, mit 10 ccm Benzol gelöst und durch Konzentrieren der Lösung im Vakuumexsiccator auskrystallisieren gelassen. Blättchen, die an einem Ende zugespitzt waren. Schmelzp. 115° (k. Th.) unter beginnender Zersetzung.

0,1010 g Subst.: 0,2227 g CO_2, 0,0495 g H_2O.

$C_{11}H_{12}O_3N_2$ Ber. C 60,0 H 5,5
Gef. „ 60,1 „ 5,5.

Der Stoff löste sich reichlich in Alkohol, Aceton, Essigester, Benzol; sehr wenig in Petroläther. Ersichtlich liegt Formyl-benzoyl-dimethylharnstoff vor, der durch Auf-

[1]) W. Markwald, B. 25, 2358 (1892).
[2]) H. Rupe, B. 27, 582 (1894).

Digitized by Google

spalten der Doppelbindung unter Aufnahme zweier Atome Sauerstoff entstanden ist. Zur näheren Untersuchung fehlte es uns an Material.

1,3-Dimethyl-5-oxy-5-phenyl-hydantoin.

2 g 1,3-Dimethyl-4-phenylglyoxalon wurde mit einer Lösung von 4 g Kaliumpyrochromat, 5,5 g konz. Schwefelsäure und 40 ccm Wasser gekocht. Etwas Gas entwich; die Lösung färbte sich bald grün und ölige Tropfen schwammen oben auf. Nach etwa 5 Minuten wurde abgekühlt und 5—6mal mit je 10—15 ccm Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde sorgfältig mit Natriumsulfat entwässert, stark eingeengt und im Exsiccator auskrystallisieren gelassen. Es blieb 1,8 g faserige Krystallmasse. Sie wurde in gleicher Weise aus entwässertem Äther auskrystallisiert; die stark eingeengte Masse wurde abgesogen. Schmelzp. 115—118° (k. Th.). Auch dieser Stoff verbrannte bei der Analyse nur schwer.

0,1314 g Subst.: 0,2877 g CO_2, 0,0644 g H_2O. — 0,1494 g Subst.: 16,8 ccm N (17°, 759,5 mm).

$C_{11}H_{12}O_3N_2$	Ber.	C 60,0	H 5,5	N 12,7
	Gef.	„ 59,7	„ 5,4	„ 13,0.

Der Stoff löste sich in allen üblichen Lösungsmitteln leicht und reichlich, war aber nicht hygroskopisch.

1,3-Dimethyl-5-phenyl-hydantoin.

1 g 1,3-Dimethyl-5-oxy-5-phenyl-hydantoin wurde mit 5 ccm farbloser, rauchender Jodwasserstofflösung übergossen. Sofort wurde Jod frei. Die Reduktion wurde auf dem Wasserbade zu Ende geführt, wobei frei werdendes Jod durch ein wenig Phosphoniumjodid gebunden wurde. Die farblose Lösung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft; der sirupöse Rückstand wurde mit 30 ccm heißem Wasser gelöst und auskrystallisieren gelassen. Schöne, lange Prismen. Ausbeute 0,8 g. Nach erneuter Krystallisation aus Wasser lag der Schmelzpunkt bei 105—106° (k. Th.) ohne Zersetzung und blieb so bei weiterem Umkrystallisieren aus Wasser oder Äther. Der

Digitized by Google

von Gabriel[1]) angegebene Schmelzp. 108—109° wurde nicht erreicht.

0,1401 g Subst.: 0,3344 g CO_2, 0,0758 g H_2O. — 0,1413 g Subst.: 17,3 ccm N (17°, 748 mm).

$C_{11}H_{12}O_2N_2$	Ber.	C 64,7	H 5,9	N 13,7
	Gef.	„ 65,1	„ 6,0	„ 14,0.

Der Stoff löste sich in Wasser ziemlich wenig, leicht aber in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Aus konz. wäßriger Lösung schied er sich ölig ab.

3,9-Dimethyl-Δ-5,7-isoharnsäure, ihre Chlorierungsprodukte und ihr Abbau;

von *Heinrich Biltz* und *Hans Krzikalla.*

(Teilweise von Herrn Karl Slotta bearbeitet.)

Im Anschlusse an eine frühere Untersuchung über *3,9-Dimethyl-harnsäure*[2]) haben wir aus ihr unter einander sehr ähnlichen Bedingungen verschiedene *Chlorderivate* erhalten, deren Aufklärung besondere Schwierigkeiten machte; dies um so mehr, als die Stoffe meist hygroskopisch, leicht zersetzlich und von nicht sehr ausgeprägten Eigenschaften waren. Die etwas ausgedehnte Bearbeitung, die zu diesem Zwecke erforderlich war, ist im ersten Teile der vorliegenden Abhandlung niedergelegt. Die Mühe lohnte sich. Denn dabei wurde ein *Isomeres der 3,9-Dimethyl-harnsäure* aufgefunden, das sich von ihr durch Verschiebung der Doppelbindung 4,5 an die Stelle 5,7 unterscheidet. Solche Isoharnsäuren aufzufinden, war schon seit vielen Jahren ein Ziel des Strebens, nachdem vor mehr als 17 Jahren die ersten Abkömmlinge einer Δ-4,9-Isoharnsäure gefaßt waren[3]),

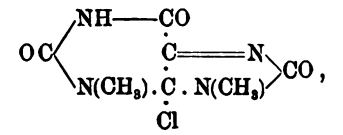
[1]) S. Gabriel, A. **350**, 125 (1906).
[2]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. **423**, 255 (1921).
[3]) H. Biltz, B. **43**, 3553 (1910).

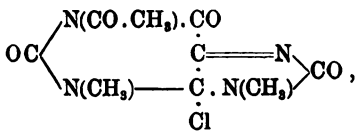
Digitized by Google

und weitere sich angereiht hatten. Die neue *3,9-Dimethyl-Δ-5,7-isoharnsäure* zeigte eine Reihe interessanter und ganz neuartiger Umsetzungen. Es gelang, die Beziehungen der einzelnen Stoffe zueinander zu erkennen; auch gelang es, Konstitutionsformeln für sie festzulegen. Ein zuverlässiger Beweis dieser Formeln war nicht leicht und gelang erst bei wesentlicher Erweiterung des Tatsachenmaterials, was durch die mühsame Bereitung des Ausgangsmaterials und durch die Eigenartigkeit der Umsetzungen erschwert wurde. Die Vielseitigkeit der Umsetzungsmöglichkeiten, durch die die Purinchemie ausgezeichnet ist, verlangte ein besonders sorgfältiges und vorsichtiges Vorgehen. Zunächst sei über die Chlorierungsprodukte berichtet.

Halogenabkömmlinge der 3,9-Dimethyl-harnsäure.

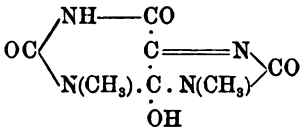
Beim Einleiten von Chlor in ein Gemisch von entwässerter 3,9-Dimethyl-harnsäure und Eisessig (Kapitel 1) entstand eine Lösung, aus der durch Äther *3,9-Dimethyl-4-chlor-Δ-5,7-isoharnsäure* (Formel 1) amorph gefällt wurde. Die Präparate enthielten, wie das bei Chlorisoharnsäuren schon öfter beobachtet wurde, Eisessig gebunden, und zwar $^1/_2$ Mol. An der Konstitution des Stoffes ist nicht zu zweifeln, da er sich im Einklange mit dem Verhalten anderer Chlorisoharnsäuren leicht in das 3,9-Dimethyl-harnsäureglykol und seine Glykoläther[1]) überführen ließ. Auch gelang es, eine entsprechende Chlorisoharnsäure-verbindung aus 3,9-Dimethyl-1-acetyl-harnsäure zu erhalten, die uns deswegen interessierte, weil ihre Existenz belegt, daß der in Stellung 1 stehende Wasserstoff der 3,9-Dimethyl-harnsäure beim Übergange in den Chlorisoharnsäure-Typus nicht beteiligt ist. Es sei bemerkt, daß diese *3,9-Dimethyl-1-acetyl-4-chlor-Δ-5,7-isoharnsäure* (Formel 2) ein gut

1. 

2. 

[1]) Vgl. H. Biltz u. H. Krzikalla, A. 423, 265—267, 275 (1921).

Digitized by Google

3. 

charakterisierter Stoff ist: sie läßt sich umkrystallisieren und nimmt dabei kein Lösungsmittel als Solvat auf. Auch ist sie — wohl wegen weitgehender Substitution — gegen Wasser und Alkohol auffallend beständig. Beim Erhitzen mit wasserhaltiger Essigsäure liefert sie unter Austausch von Chlor gegen Hydroxyl einen ganz neuartigen Stoff, den wir als *3,9-Dimethyl-4-oxy-Δ-5,7-isoharnsäure* (Formel 3) auffassen. Mit Diazomethan nimmt dieser 2 Methyle auf und geht unter Umlagerung in Tetramethyl-*spiro*-dihydantoin über: ein neues Beispiel für Umsetzungen, die mit der Methylierung durch Diazomethan verbunden sind.[1])

Wenn man die beim Chlorieren von 3,9-Dimethyl-harnsäure in Eisessig erhaltene Lösung aber nicht mit Äther fällt, sondern langsam auskrystallisieren läßt (Kapitel 3), entsteht ein ganz anderer Stoff, der nach seiner Zusammensetzung ein Anlagerungsprodukt zweier Atome Chlor an 3,9-Dimethyl-harnsäure ist. Er muß sich aus der in der Lösung ursprünglich vorhandenen Chlorisoharnsäure durch Hinzutreten einer Molekel Chlorwasserstoff gebildet haben. Am nächsten liegt die Annahme, daß hierbei das Chlor an die Stelle 5 und der Wasserstoff nach 7 tritt, so daß sich ein *3,9-Dimethyl-harnsäure-4,5-dichlorid* (vgl. Formelreihe A) bildet. Entsprechende Dichloride sind von der 3,7-Dimethyl-harnsäure[2]) und von der 7,9-Dimethyl-harnsäure[3]) bekannt. Von ihnen unterscheidet sich unser Dichlorid allerdings durch fehlende Umsetzungsfähigkeit mit Alkoholen zu den entsprechenden Glykoläthern, oder mit Wasser zu dem Glykole. Da es durch milde Reduktionsmittel weiterhin zu der ganz einzigartigen 3,9-Dimethyl-isoharnsäure reduziert wird, glaubten wir lange Zeit, das

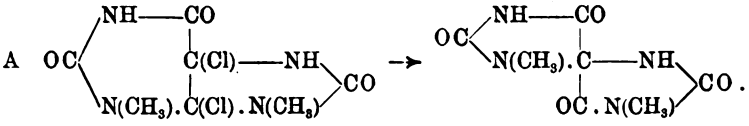
---

[1]) Vgl. H. Biltz u. W. Klemm, A. **448**, 156—157 (1926).
[2]) H. Biltz u. P. Damm, A. **406**, 52 (1914).
[3]) H. Biltz u. H. Bülow, A. **423**, 174 (1921).

Digitized by Google

4,7-Dichlorid einer 3,9-Dimethyl-4,5-dihydro-harnsäure (vgl. Formelreihe C) in Händen zu haben, das aus der Chlorisoharnsäure durch Anlagerung von Chlor nach 7, und von Wasserstoff nach 5 entstehen könnte. Mit dieser Auffassung glaubten wir einen weiterhin zu besprechenden Abbau, der uns zu *1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin* führte, verständlich machen zu können. Eine eingehende Experimentaluntersuchung brachte uns jedoch davon zurück, so daß wir dem Dichlorid jetzt die Formel eines 4,5-Dichlorids zuweisen. Sein eigentümliches Verhalten Wasser und Alkoholen gegenüber erklären wir uns zum Teile durch geringe Löslichkeit, sein Verhalten bei der Reduktion durch die Nachbarstellung von Wasserstoff in 7 zu dem in 5 stehenden Chlor, so daß hier leicht wieder Chlorwasserstoff austreten kann, während die oben genannten anderen zwei 4,5-Dichloride in Stellung 7 Methyl tragen, was ihren Charakter bestimmt.

Als Nebenprodukt entsteht neben dem Dichlorid regelmäßig etwas *1,7-Dimethyl-spiro-dihydantoin*[1]), und zwar in größerer Ausbeute, wenn die Chlorwasserstoff-Konzentration erhöht wird. Seine Bildung erklärt sich einfach durch „Austausch-Umlagerung“:



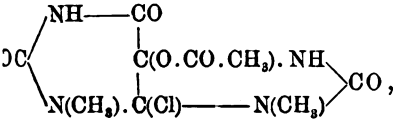
Bemerkt sei schließlich, daß unser Dichlorid, wie das der 3,7-Dimethyl-harnsäure, mit Eisessig krystallisiert. Solvatfrei konnte es aus der gleich zu besprechenden 3,9-Dimethyl-isoharnsäure durch Chlorieren in Gegenwart von Methylalkohol erhalten werden.

Wieder ein anderer Stoff entstand, als 3,9-Dimethyl-harnsäure in Gegenwart von Essigsäureanhydrid oder einem Gemische von ihm mit Eisessig chloriert wurde (Kapitel 2). Der neue Stoff ist um eine Molekel Eisessig reicher als die Chlorisoharnsäure. Diese Essigsäure kann ihm aber bei

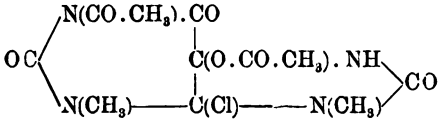
[1]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. 423, 279 (1921).

Digitized by Google

Umsetzungen erhalten bleiben, ist also nicht als Krystallessigsäure aufzufassen. Wir nehmen an, und weitere Umsetzungen beweisen das, daß Acetoxyl in 5 und Wasserstoff in 7 seinen Platz hat, so daß der neue Stoff als Essigsäureester eines Chlorhydrins der 3,9-Dimethyl-harnsäure aufzufassen ist; bzw. als *3,9-Dimethyl-4-chlor-5-acetoxy-4,5-dihydroharnsäure* (Formel 4). Aus der 3,9-Dimethyl-1-acetylharnsäure wurde ein entsprechender Stoff erhalten, nämlich eine *3,9-Dimethyl-1-acetyl-4-chlor-5-acetoxy-4,5-dihydroharnsäure* (Formel 5). In beiden Fällen entsteht das Acetoxyl zweifellos aus Essigsäureanhydrid neben Acetylchlorid bei Einwirkung von Chlor.



4.



5.

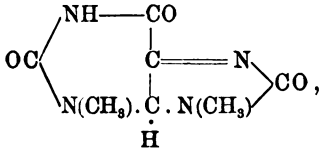
Von Interesse ist ein Vergleich des Dichlorids und der Acetoxylverbindung (Formel 4). Sie entsprechen einander weitgehend; nur steht bei dem ersteren der Rest der Salzsäure in Stellung 5, bei der letzteren der Rest der Essigsäure. Sie können beide durch Anlagerung der eben genannten Säuren an die Chlorisoharnsäure erhalten werden. Das Vorhandensein dieser Säurereste bedingt im Vereine mit dem NH in 7 die Gleichheit der Umsetzungen. Darauf wird noch zurückgekommen.

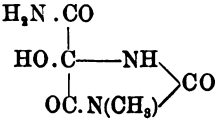
3,9-Dimethyl-Δ-5,7-isoharnsäure.

Während alle eben beschriebenen Stoffe bei energischer Reduktion in 3,9-Dimethyl-harnsäure übergehen, tauschen sie bei gelinder Reduktionswirkung nur das in 4 stehende Chlor gegen Wasserstoff aus (Kapitel 4) und liefern — eventuell unter Austritt weiterer Gruppen — die *3,9-Dimethyl-Δ-5,7-isoharnsäure* (Formel 6). Wir haben in ihr die Muttersubstanz der 3,9-Dimethyl-4-chlor-isoharnsäure. Für die angeführte Formel spricht zunächst die Bereitung aus der Chlorisoharnsäure. Mehr noch aber ihre Eigenschaften.

Digitized by Google

Ihre Löslichkeit in Laugen wird durch den in 1 stehenden Wasserstoff erklärt. Besonders interessant ist, daß sie

6. 

7. 

auch mit Säuren unter lockerer Anlagerung Salze zu bilden vermag, was für das Vorhandensein eines einmal einfach und einmal doppelt an Kohlenstoff gebundenen Stickstoffatoms (in Stellung 7) spricht, wie ein vergleichbares Stickstoffatom z. B. in den Xanthinen in gleicher Weise wirkt. Dargestellt wurde das Perchlorat, das salzsaure und das trijodwasserstoffsaure Salz, bei deren Herstellung Wasser möglichst ausgeschaltet werden muß. Durch Wasserstoffsuperoxyd wird sie oxydativ abgebaut, worüber im Versuchsteile dieser Abhandlung berichtet ist. Die Beziehung der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure zur 3,9-Dimethyl-harnsäure ergibt sich aus der Möglichkeit, sie in diese umzulagern: so durch starkes Erhitzen oder durch Kochen ihrer Lösungen in Eisessig oder Ameisensäure. Eigenartig ist, daß die Dimethyl-isoharnsäure gegen wäßrige Lösungen starker Mineralsäuren oder starker Basen wenig beständig ist: sie wird aufgespalten und geht in ein eigentümliches Abbauprodukt über. Nahestehende Abbauprodukte können auch aus den zuerst beschriebenen Chlorverbindungen erhalten werden. Sie sollen uns zunächst beschäftigen.

Abbau der Halogenabkömmlinge.

3,9-Dimethyl-chlor-isoharnsäure und 3,9-Dimethyl-harnsäure-4,5-dichlorid werden durch kochendes Wasser lebhaft zerlegt (Kapitel 5). Dabei spalten sich 1 Mol. Kohlendioxyd und 1 Mol. Methylamin ab. Aus der wäßrigen Lösung krystallisiert ein neuer Stoff $C_5H_7O_4N_3$, der z. B. aus der Chlorisoharnsäure nach folgender Gleichung entsteht:

$$C_7H_7O_3N_4Cl + 3H_2O = C_5H_7O_4N_3 + CH_3.NH_2.HCl + CO_2.$$

Digitized by Google

Auch aus 3,9-Dimethyl-isoharnsäure und Chlorwasser wird der gleiche Stoff erhalten. Er ist auffallend beständig. Kochende Salzsäure, warme konz. Schwefelsäure verändern ihn nicht. Ebensowenig Erhitzen seiner Lösung in Anilin oder Nitrobenzol zum Kochen. Bei Unterdruck kann er unverändert destilliert werden. Mit rauchender Salpetersäure nimmt er eine Nitrogruppe auf. Mit Essigsäureanhydrid geht er in eine Monoacetylverbindung über. Milde Reduktion entzieht ihm ein Sauerstoffatom und liefert einen Stoff $C_5H_7O_3N_3$, der nicht mehr acetylierbar ist. Energische Oxydation oxydiert zu Methyl-parabansäure; energische Reduktion reduziert zu 3-Methyl-hydantoin.

Die Erkenntnis dieses Stoffes bereitete ganz besondere Schwierigkeit. Der naheliegende Gedanke, daß ein *3-Methyl-5-oxy-hydantoylamid* (Formel 7) vorläge, wofür seine Oxydation zu Methyl-parabansäure und seine Reduktion zu 3-Methyl-hydantoin angeführt werden könnte, ist abzulehnen, weil dieser Stoff uns durch frühere Untersuchungen[1]) gut bekannt und von unserem Stoffe völlig verschieden ist.

Für den Fortgang der Untersuchung war die Erfahrung wichtig, daß unser Stoff $C_5H_7O_4N_3$ durch Laugen zu *ω-Methyl-biuret* und *Glyoxylsäure* gespalten wird. Also muß in ihm ein CO seinen Platz zwischen zwei NH haben. Und es muß bei seiner Bildung eine „Austausch-Umlagerung" eingetreten sein. Zahlreiche Möglichkeiten hierfür wurden erwogen, bei denen davon ausgegangen wurde, daß $N.CH_3$ entweder aus Stellung 9 oder aus Stellung 3 ausgetreten ist. Es ergab sich, daß ersteres zu unmöglichen Konstruktionen führt. Dagegen brachte die Annahme, daß Methylamin aus der Stelle 3 der chlorierten Dimethylharnsäure austritt, uns weiter.

Dafür spricht, daß gerade dieses Stickstoffatom in Stelle 3 sich bei zahlreichen Abbauten von Harnsäuren, z. B. dem *spiro*-Dihydantoin-Abbau, als besonders locker gezeigt hat und vielfach, z. B. beim Kaffolid-Abbau, austritt.

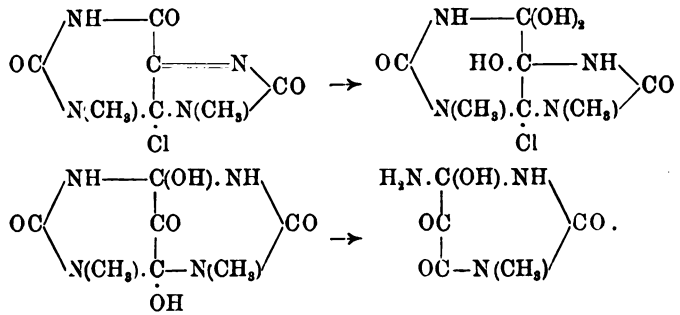
Für die Austausch-Umlagerung zogen wir zunächst die

[1]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. 423, 278 (1921).

Digitized by Google

Möglichkeit in Betracht, daß der in 7 stehende Stickstoff nach 6 wandert, wie in der folgenden Formelreihe B ausgeführt ist:

B

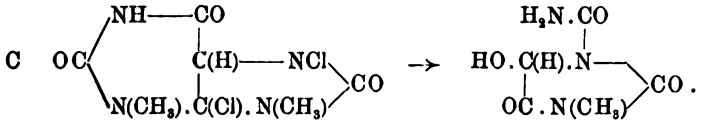


Die sich so für den Stoff $C_5H_7O_4N_3$ ergebende Formel kann aber nicht als befriedigend angesehen werden. Zwar ermöglicht sie ein Verständnis für den Abbau zu ω-Methylbiuret und Glyoxylsäure. Aber die Ringerweiterung vom Fünfringe zum Sechsringe bei ihrer Bildung ist sehr wenig wahrscheinlich; im Gegenteil: in der Purinchemie sind Austausch-Umlagerungen regelmäßig mit Ringverkleinerungen verbunden. Ebenso unwahrscheinlich ist das Nebeneinanderbestehen von Hydroxyl und Amino am selben Kohlenstoffatome, das eine viel größere Reaktionsfähigkeit bedingen sollte, als beobachtet wurde.

Nun ergab sich noch eine weitere Möglichkeit für eine Austausch-Umlagerung, bei der beide nicht methylierten Stickstoffatome der 3,9-Dimethyl-harnsäure mit demselben Kohlenstoffatome, und zwar mit dem Kohlenstoffatome des Harnsäureskeletts 6 vereinigt werden; und die zu einem Stoffe führt, der leicht in ω-Methyl-biuret und Glyoxylsäure abzubauen ist. Der Austausch braucht nämlich nicht, wie eben angenommen wurde, an den Atomen 5 und 6 zu erfolgen; sondern er kann sich auch an dem Atompaare 5,7 vollziehen; nur wäre dem Dichlorid dann die oben besprochene Formel mit Chloratomen in 4 und 7 zuzuweisen. Es könnten der Kohlenstoff 6 und das an 7 stehende Chlor den Platz austauschen. Da der Pyrimidinring gleichzeitig abgebaut wird, wäre damit keine Erweiterung eines Ring-

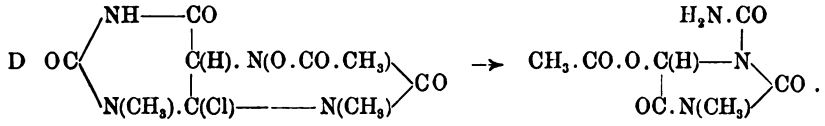
Digitized by Google

systemes verbunden. Die Umlagerung sei mit der *3,9-Dimethyl-4,7-dichlor-dihydroharnsäure* formuliert:



Analog wäre der Verlauf beim Abbau der *Dimethylchlorisoharnsäure*, wobei zunächst Anlagerung von Wasser oder vermutlich Chlorwasserstoff an die Doppelbindung 5,7 anzunehmen ist; damit würde die Umsetzung auf die eben beschriebene zurückgeführt. Die Umsetzung von 3,9-Dimethyl-isoharnsäure mit Chlorwasser schließt sich an: es könnte Chlorieren in 4 und Chlorwasserstoff-Anlagerung in 5,7 erfolgen; dieser Chlorwasserstoff entsteht teilweise vermutlich aus Chlor und Wasser, während die nebenher gebildete unterchlorige Säure als Nebenprodukt frei bleibt, und durch den Geruch sehr deutlich wahrzunehmen ist.

In der Acetylverbindung $C_7H_9O_5N_3$, die zum Stoffe $C_5H_7O_4N_3$ zu verseifen ist, nehmen wir an, daß das Acetyl im Hydantoinkerne das in 5 stehende Hydroxyl acetyliert hat, und erklären uns die Bildung der Acetylverbindung $C_7H_9O_5N_3$ aus *3,9-Dimethyl-4-chlor-7-acetoxy-4,5-dihydro-harnsäure*, wie folgt:

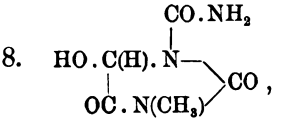


Diese neue Anschauungsweise hat zunächst den Vorteil, daß sie auf alle Umsetzungen, die zum Stoffe $C_5H_7O_4N_3$ oder zu seinem Acetylierungsprodukte führen, gleichmäßig Anwendung finden kann. Zwar ist der Abbau von Purinderivaten durch Austausch-Umlagerung an dem Atompaare 5,7 etwas vollkommen Neues; aber an eigenartige Umsetzungen ist man in diesem Sondergebiete der Chemie gewöhnt. Jedenfalls haben uns die eben vorgetragenen Überlegungen zu neuen Formulierungen der Abbauprodukte des Stoffes $C_5H_7O_4N_3$ und seines Acetylderivates $C_7H_9O_5N_3$ geführt, die ihr Verhalten vortrefflich wiedergeben, und

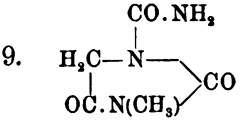
Digitized by Google

die — wie vorausnehmend festgestellt sei — *sich als richtig erwiesen haben.*

Wenn das Radikal der Carbaminsäure $H_2N.CO$— mit „Carbaminyl" bezeichnet wird, wäre unser Stoff $C_5H_7O_4N_3$ mit dem Namen *„1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin"*



8.

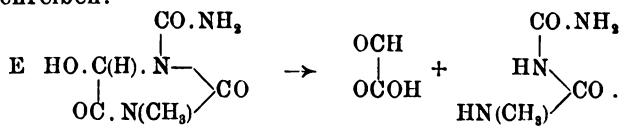


9.

(Formel 8) zu belegen. Er würde sich den früher beschriebenen 5-Oxy-hydatoinen[1]) anreihen. Die Beständigkeit seines Hydroxyls in Stellung 5 erklärt sich ebenso wie beim 5-Oxy-1,3-dimethyl-hydantoin dadurch, daß Stellung 1 besetzt ist, und somit eine Wasserabspaltung zwischen 1 und 5 unmöglich wird. Die Acetylverbindung $C_7H_9O_5N_3$, deren Formel in der Umsetzungsreihe D verzeichnet ist, wäre als *„1-Carbaminyl-3-methyl-5-acetoxy-hydantoin"* zu bezeichnen.

Die neue Auffassung erklärt in bester Weise die Reduktion des 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoins (Formel 8) zum Stoffe $C_5H_7O_3N_3$, für den sich die Formel eines *1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoins* (Formel 9) ergibt. Sie entspricht vollkommen der Reduktion des 5-Oxy-hydantoins zu Hydantoin und der des 5-Oxy-1,3-dimethyl-hydantoins zu 1,3-Dimethyl-hydantoin: es wird einfach das in 5 stehende Hydroxyl durch Wasserstoff ersetzt. Stärkere Reduktion spaltet auch Carbaminyl ab, wodurch das Entstehen von 3-Methyl-hydantoin verständlich wird.

Besonders einleuchtend gestaltet sich nunmehr die Erklärung für die Spaltung des 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoins in ω-Methyl-biuret und Glyoxylsäure. Sie ist zu schreiben:



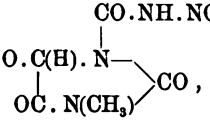
E

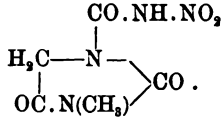
[1]) H. Biltz u. M. Kobel, B. 54, 1802 (1921); H. Biltz u. D. Heidrich, B. 54, 1829 (1921).

Digitized by Google

Die Abspaltung von Glyoxylsäure erfolgt anscheinend stufenweise: das im Experimentalteile dieser Abhandlung erwähnte voluminöse Bariumsalz gehört wohl zu einer durch Aufspaltung in Stellung 3,4 entstandenen, entsprechend substituierten, aber durch das Hydroxyl in 5 weniger beständigen *Hydantoinsäure*, die erst bei weiterer Einwirkung des Bariumhydroxyds völlig zerfällt.

Sowohl 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin $C_5H_7O_4N_3$ als auch 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin $C_5H_7O_3N_3$ lassen sich mit wasserfreier Salpetersäure nitrieren. Die Nitrogruppe wird — ebenso wie bei der Nitrierung des Harnstoffes — endständig in den Carbaminsäurerest treten (Formeln 10 und 11).

10. 

11. 

Für diese Auffassung spricht, daß der Carbaminsäurerest, der in den 1-Carbaminyl-Verbindungen auffallend fest sitzt, so daß er nur bei besonders energisch geleiteter Oxydation oder Reduktion abgespalten werden kann, in den Nitrierungsprodukten gelockert erscheint und aus ihnen wesentlich leichter durch Oxydations- und Reduktionsmittel zu entfernen ist.

Sèlbstverständlich wird mit den neuen Formeln, daß weder das Carbaminyl-methyl-oxy-hydantoin, noch das Carbaminyl-methyl-hydantoin die Murexidreaktion zeigen. Auffallen könnte, daß sich die beiden freien Carbaminsäurereste nicht mit salpetriger Säure abbauen lassen. Daraus ist aber kein Einwand gegen unsere Formeln abzuleiten; denn es sind andere Fälle bekannt, bei denen eine Einwirkung von salpetriger Säure auf die Gruppe $-CO.NH_2$ unterbleibt; so bei 3-Methyl-allantoin und bei 1,3,6-Trimethyl-allantoin[1]); ferner bei acylierten Harnstoffen, Allophansäureestern und einigen Pseudoharnsäuren.

Die vorhergehenden Darlegungen haben aus Ent-

[1]) H. Biltz u. R. Robl, B. 53, 1962 (1920).

Digitized by Google

stehung und Umsetzungen für die Stoffe $C_5H_7O_3N_3$ und $C_5H_7O_4N_3$ mit hoher Wahrscheinlichkeit die Formeln eines 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoins und seines 5-Hydroxylderivates erschlossen. Zur vollen Sicherung war die Synthese erwünscht. Es gelang, sie für das 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin durchzuführen, worüber in der folgenden Abhandlung berichtet ist. Damit sind von unserem Abbau der 3,9-Dimethyl-harnsäure einerseits die Anfangsglieder, nämlich die Chlorprodukte und die Dimethyl-isoharnsäure, andererseits die Endglieder, nämlich Carbaminyl-methylhydantoin und Carbaminyl-methyl-oxy-hydantoin, in ihrer Konstitution sicher erkannt, und es schien, daß die Anschauungen über den Weg des Abbaues, die zur Formel der Carbaminylderivate geführt hatten, ebenfalls über jeden Zweifel erhaben seien. Das hat sich schließlich als irrtümlich herausgestellt.

Weg des Abbaues der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure und der Halogenabkömmlinge der 3,9-Dimethyl-harnsäure.

Im Gegensatze zu 3,9-Dimethyl-harnsäure ist 3,9-Dimethyl-isoharnsäure gegen verdünnte Salzsäure sehr unbeständig. Schon bei Zimmertemperatur geht sie in Lösung, und bald scheidet sich ein neuer Stoff $C_6H_5O_4N_3$ ab, während Methylamin gelöst bleibt:

$$C_7H_9O_3N_4 + H_2O = C_6H_5O_4N_3 + CH_3.NH_2.$$

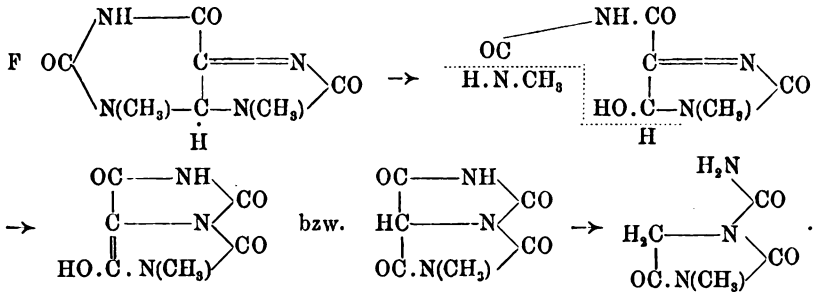
Beim Kochen seiner wäßrigen Lösung verliert der neue Stoff Kohlendioxyd und geht in unser *1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin* über.

$$C_6H_5O_4N_3 + H_2O = C_5H_7O_3N_3 + CO_2.$$

Alle Versuche, diese Umsetzungen auf die in dem vorhergehenden Abschnitte benutzte Weise zu formulieren, führten zu Zwangskonstruktionen. Deshalb wurde das Zwischenprodukt $C_6H_5O_4N_3$ einer genaueren Untersuchung unterworfen, die Herr Dr. K. Slotta freundlichst übernahm. Das Ergebnis sei vorweggenommen.

Digitized by Google

Wir nehmen an, daß 3,9-Dimethyl-isoharnsäure zunächst an der Bindung 3,4 — wie das in der Purinchemie oft der Fall ist — hydrolytisch aufspaltet. Dem dabei entstandenen Säuremethylamid wird durch die Salzsäure Methylamin entzogen, wobei der Säurerest an den in 7 stehenden Stickstoff greift, und die Doppelbindung 5,7 sich nach 4,5 der Harnsäurezählung verschiebt. Wir formulieren:



Wesentlich ist, daß NCH_3 aus Stellung 3 herausgespalten wird, daß das CO von Stellung 2 sich an den in 7 befindlichen Stickstoff bindet, was durch Aufhebung der Doppelbindung an letzterem ermöglicht wird, und daß es das CO in Stellung 6 der Dimethylharnsäure ist, das schließlich beim Übergang in Carbaminyl-methyl-hydantoin austritt. Unsere Anschauungen stehen in gewissem Maße in Beziehung zu den Erfahrungen, die Claisen[1]) bei der Umlagerung von Allyl-phenoläthern machte. Hier wie dort greift das wandernde Radikal mit einer anderen Bindungsstelle in die Molekel ein, als mit der es ursprünglich gebunden war, und mit deren Betätigung man zuerst rechnen zu müssen Veranlassung hatte. Auf das Unterschiedliche braucht nicht hingewiesen zu werden.

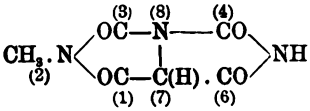
Auffallend ist die hydrolytische Aufspaltung der Bindung 3,4, die bisher oft beobachtet wurde, wenn an 4 ein Hydroxyl seinen Platz hat.[2]) Ein solches fehlt hier. Daß trotzdem eine Aufspaltung des Dihydroharnsäure-systems an 3,4 möglich ist, wurde in der vorhergehenden Abhandlung gezeigt.

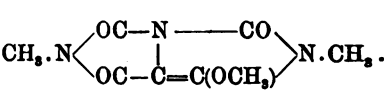
Nomenklaturtechnisch ist das Zwischenprodukt $C_6H_5O_4N_3$ als Kondensationsprodukt zweier in 1,5-Stellung anellierter

[1]) L. Claisen, B. 58, 275 (1925); 59, 2344 (1926).
[2]) Vgl. H. Biltz u. R. Lemberg, A. 432, 144 (1923).

Digitized by Google

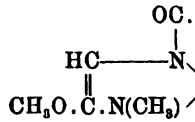
Hydantoinringe zu bezeichnen, von denen der eine am N methyliert ist. Als Bezifferungsschema diene Formel 12, woraus sich der Name *Methyl-2-[hydantoino-1',5':1,5-hydantoin]* ergibt. Wir sind Herrn Prof. Dr. R. Stelzner für seinen diesbezüglichen Rat sehr dankbar.

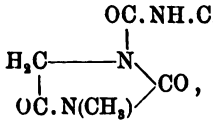
12. 

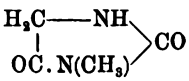
13. 

Beweisend für diese Formel ist die Umsetzung mit Diazomethan. Dabei treten 2 Methyle ein. Wie sich durch Methoxyl-bestimmung feststellen ließ, tritt das eine an Sauerstoff, der oben an dritter Stelle der Formelreihe F formulierten Enolform. Enolisierung ist leicht möglich, da das CH in Stellung 7 zwischen 2 CO seinen Platz hat. Das zweite Methyl tritt zweifellos an den durch Nebenstellung zweier CO ebenfalls reaktionsfähigen Stickstoff in Stellung 5. Das Methylierungsprodukt wäre somit der *Dimethyl-2,5-[enol-hydantoino-1',5':1,5-hydantoin]-methyläther* (Formel 13).

Zur weiteren Stützung dieser Formel wurde von Herrn Dr. Slotta eine Reihe Versuche angestellt. Es gelang durch vorsichtiges Abrauchen mit konz. Salzsäure das Methoxyl zu verseifen, wobei in geringer Ausbeute und auch nicht jedesmal *Dimethyl-2,5-[hydantoino-1',5':1,5-hydantoin]* vom Schmelzp. 272° gefaßt wurde. Nebenher ging eine Umsetzung, die auch in kochender wäßriger Lösung und beim Schmelzen erfolgte, und bei der unter Herausspaltung des CO in Stellung 1 der *Methyläther der Enolform* von *1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin* (Formel 14) zu ent-

14. 

15. 

16. 

stehen scheint; diese Umsetzung würde völlig dem Abbaue des Methyl-2-[hydantoino-1',5':1,5-hydantoin] zu 1-Carb-

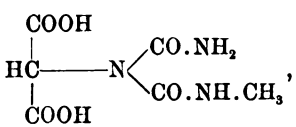
Digitized by Google

aminyl-3-methyl-hydantoin entsprechen; nur läßt sie sich nicht wie hier zur Hauptreaktion der Umsetzung gestalten. Eine gute Analyse dieses Methyläthers liegt zurzeit nicht vor. In kochender wäßriger Lösung schreitet der Abbau weiter: es erfolgt Verseifung des Methoxyls, und es entsteht *1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin* (Formel 15), das sich als gleich mit einem synthetischen Produkte (vgl. nächste Abhandlung) erwies. Bei weiterer Verlängerung der Kochdauer wird der Methylcarbaminylrest langsam hydrolytisch abgebaut, was durch quantitative Feststellung des entstehenden Methylamins und Kohlendioxyds nachgewiesen wurde, so daß das Endprodukt *3-Methyl-hydantoin* (Formel 16) ist.

Wir hätten diese sehr bemerkenswerten Umsetzungen gern ausführlicher untersucht; leider verhinderte das die schwierige Zugänglichkeit der Stoffe. Jedenfalls genügen unsere Feststellungen zum Belege unserer Auffassung des *Methyl-2-[hydantoino-1',5': 1,5-hydantoin]*, seiner Bildung und Spaltung.

Erwähnt sei schließlich das Verhalten von *Methyl-2-[hydantoino-1',5': 1, 5-hydantoin]* gegen Indicatoren und Laugen. Seine wäßrige Lösung reagiert neutral. Wird sie mit Lauge versetzt und dann zurücktitriert, so zeigt sich, das eine zweibasische Säure entstanden ist, die wir als

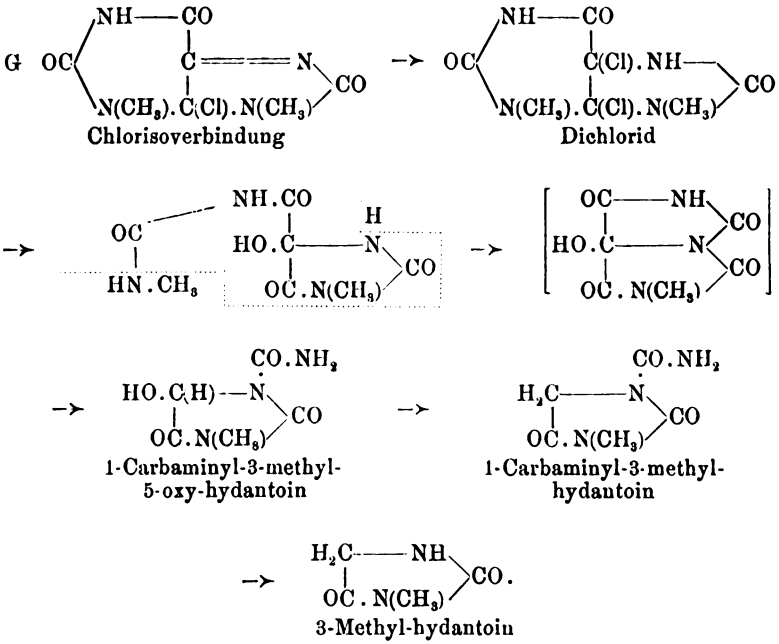
17.



also als *N-Carbaminyl-N-methylcarbaminyl-aminomalonsäure*, auffassen.

Die Klärung, die die nähere Untersuchung vom Abbaue der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure gebracht hat, ist natürlich auf die Abbauten der Chlorprodukte zu 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin zu übertragen. Statt einer Ausführung in Worten sei die Formelreihe gegeben:

Digitized by Google



Das eingeklammerte Methyl-2-oxy-7-[hydantoino-1′,5′: 1,5-hydantoin] wurde nicht rein dargestellt. Es entsteht ersichtlich bei der Einwirkung von kaltem Chlorwasser auf 3,9-Dimethyl-isoharnsäure, beginnt aber Kohlensäure abzugeben, schon ehe es abfiltriert werden konnte; seine Labilität steht im Einklange mit seiner Formel.

In entsprechender Weise wurde die Acetyl-verbindung des Chlorhydrins (Formel 4) abgebaut zu *1-Carbaminyl-3-methyl-5-acetoxy-hydantoin.*

Eine Schwierigkeit, die sich bei der Untersuchung des *1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoins* (Formel 9) zeigte, und die seine Erkennung wesentlich erschwerte, war die, daß es imstande ist, sich mit Laugen in ein Isomeres umzuwandeln, das sich auf keine Weise in den Ausgangsstoff zurückführen ließ. Auch diese Isomerisation konnte mit unserer Formelgebung aufgeklärt werden, worüber in der folgenden Abhandlung berichtet ist.

Digitized by Google

Beschreibung der Versuche.

1. Chlorisoharnsäure.

Über die Bereitung von 3,9-Dimethyl-harnsäure.

Die zur Untersuchung erforderlichen, sehr beträchtlichen Mengen *3,9-Dimethyl-harnsäure* wurden ausschließlich durch Methylierung des Dikaliumsalzes von Harnsäure hergestellt.[1]) Die ursprüngliche Vorschrift zur Gewinnung dieses Dikaliumsalzes wurde in neuerer Zeit von Herrn Dr. Slotta verbessert.[2]) Bei ihrer weiteren Benutzung fand Herr Dr. Slotta, daß der Verbrauch von Alkohol in folgender Weise noch weiter eingeschränkt werden kann. In ein kochendes Gemisch von 100 g roher Harnsäure und 300 ccm Wasser wird unter wiederholtem Umschwenken eine heiße Lösung von 100 g Ätzkali in 300 ccm Wasser gegossen. Auch ohne Zugabe von Alkohol erstarrt die Lösung im verschlossenen Kolben bis zum nächsten Tage zu einem steifen Brei; dieser wird mit etwas 70-proc. Alkohol aufgelockert und auf die in den eben angeführten Abhandlungen beschriebene Weise abgesogen und getrocknet. Statt abzusaugen, kann man die Masse auf einer Zentrifuge abschleudern, die klare Flüssigkeit abgießen, das feste Salz mit 80-proc. Alkohol verrühren, und das Abschleudern wiederholen. Zur Prüfung auf Freiheit von Carbonat wird eine Probe des fertigen Dikaliumurats mit Salzsäure übergossen: dabei darf nur minimale Schaumbildung auftreten.

Die Methylierung wurde meist nach der ursprünglichen Vorschrift[3]) in Einschmelzröhren durchgeführt; als wichtig erwies sich gute Durchmischung des Röhreninhalts und Verwendung von frisch destilliertem Dimethylsulfat.

Wiederholt wurde versucht, das lästige Arbeiten mit Einschmelzröhren zu vermeiden, und einen größeren Ansatz im Autoklaven zu verarbeiten. Als brauchbar sei folgender Versuch beschrieben: 200 g gesiebtes Dikaliumurat, 1100 ccm Tetrachlorkohlenstoff und 400 g frisch destilliertes Dimethylsulfat wurden in einem emaillierten 2 Liter-Rührautoklav 6 Stunden auf 140—150° Innentemperatur erhitzt, wobei die Temperatur nach Erreichung von 140° vorübergehend auf 160° stieg. Maximaldruck 14 Atmosphären. Nach einmaliger Reinigung des dunklen Rohproduktes über das Ammoniumsalz wurden 40 g 3,9-Dimethyl-harnsäure erhalten, d. h. 25 Proc. der berechneten Menge, während in Einschmelzröhren bis zu 35 Proc. erhalten werden.

---

[1]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. **423**, 259 (1921).
[2]) Vgl. H. Biltz u. K. Sedlatscheck, B. **57**, 177 (1924).
[3]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. **432**, 260 (1921).

Digitized by Google

Schließlich wurde im *p-Toluol-sulfosäure-methylester* ein viel wirksameres und viel bequemeres Methylierungsmittel gefunden. Sein Hauptvorteil besteht darin, daß Atmosphärendruck genügt. Auch wirkt er auf Harnsäure weniger zersetzend als Dimethylsulfat, das regelmäßig zu ziemlich dunklen Rohprodukten führt.[1]) 400 g gesiebtes Dikaliumurat wurde mit 600 g p-Toluolsulfosäure-methylester und 4 Liter o-Dichlor-benzol im Ölbade während sieben Stunden unter Rühren auf 145—155° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das helle Umsetzungsprodukt abgesogen, mit Dichlorbenzol gewaschen und durch Wasserdampf von dessen Reste befreit. Nun wurde mit verdünnter Salzsäure gegen Kongo neutralisiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (198 g) gab nach einmaliger Reinigung über das Ammoniumsalz 153 g recht reine 3,9-Dimethyl-harnsäure, d. h. 48 Proc. der berechneten Menge. Bei weiteren in kleinerem Maßstabe angestellten Versuchen war die Ausbeute ebenso gut. Spätere Versuche zeigten, daß eine Erhöhung der Menge Toluolsulfonsäure-methylester auf 700 g die Ausbeute etwas steigert.

Diese letzten Methylierungsversuche, sowohl die mit dem Autoklaven als auch die ersten mit p-Toluol-sulfosäure-methylester, wurden in Ludwigshafen ausgeführt. Wir sind der Direktion der I. G. Farbenindustrie A.-G., Werk Ludwigshafen, für die Erlaubnis dazu zu bestem Danke verpflichtet. Vor weiterer Verwendung wurden auch diese Präparate noch ein zweites Mal über das Ammoniumsalz unter Zugabe von etwas Tierkohle gereinigt, wobei Herr Dr. Slotta aus 20 g je 16—17 g reine 3,9-Dimethyl-harnsäure erhielt.

3,9-Dimethyl-4-chlor-Δ-5,7-isoharnsäure (Formel 1).

In ein Gemisch von 5 g entwässerter 3,9-Dimethyl-harnsäure und 30 ccm Eisessig wird unter dauerndem Umschütteln Chlor geleitet. In 3—4 Minuten ist alles gelöst; länger Chlor einzuleiten, ist schädlich. Nun wird sofort etwa $^1/_2$ Stunde lang getrocknete Luft durch die gelbe Lösung gesogen, und zur Klärung durch eine Nutsche

[1]) Völlige Zerstörung der Harnsäure erfolgte, als ein Gemisch von Dikaliumurat, Dimethylsulfat und reichlich o-Dichlor-benzol einige Stunden zum Sieden, d. h. auf etwa 180°, erhitzt wurde.

Digitized by Google

filtriert. Das klare Filtrat wird in dünnem Strahle in 120 ccm entwässerten Äther unter starkem Umrühren gegossen, wobei eine flockige Ausscheidung kommt. Die sich leicht zusammenballende Masse wird durch weiteres Umrühren und Zerdrücken in der Flüssigkeit verteilt und dann abgesogen. Nachgewaschen wird reichlich mit entwässertem Äther, und dann im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und Kaliumhydroxyd getrocknet. Ausbeute 5 g. Da der Stoff außerordentlich leicht Wasser aufnimmt, muß schnell gearbeitet werden.

Der neue Stoff löste sich in Eisessig schon bei Zimmertemperatur sehr leicht; in den sonst üblichen Lösungsmitteln löste er sich wenig oder gar nicht. Da er nicht in Krystallform überzuführen war, zeigte er keinen scharfen Schmelz- oder Zersetzungspunkt. Beobachtet wurde bei 70—80° Sintern; bei weiterer Temperatursteigerung erfolgte Aufblähen und Bräunen. Er gab die Murexidreaktion deutlich.

0,2013 g Subst.: 0,0263 g Cl. — 0,2300 g Subst.: 0,0316 g Cl. — 0,1063 g Subst.: 22,7 ccm N (21°, 752 mm).[1])

$C_7H_7O_3N_4Cl$, $^1/_2CH_3COOH$

Ber.	Cl 13,6	N 21,5
Gef.	„ 13,1, 13,7	„ 24,0.

Besser als durch die Analyse wurde der auch durch seine Eigenschaften wenig gut charakterisierte Stoff durch seine Umsetzungen aufgeklärt. So ließ er sich wie auch andere Chlor-isoharnsäuren in das entsprechende Harnsäureglykol und dessen Äther überführen.

Überführung in 3,9-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther. 0,5 g der Chlorisoharnsäure wird in 3 ccm entwässerten Methylalkohol, der mit Eis und Kochsalz gekühlt ist, eingetragen. Beim Verreiben entsteht zunächst eine Lösung, und weiter kommen Krystalle. Ausbeute 0,3 g. Durch baldiges Umkrystallisieren aus Methylalkohol wird ein Präparat erhalten, das wie die früher beschriebenen[2]) bei

[1]) Wenn nichts anderes bemerkt ist, wurde der Stickstoff über 23-proc. Kalilauge abgelesen.

[2]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. 423, 265 (1921).

Digitized by Google

223° (k. Th.) unter Aufschäumen und Niedergehen zu einer gelben Schmelze schmilzt. Ebenso verhält sich ein Gemisch beider. Bei weniger vorsichtigem Arbeiten kann auch der früher beschriebene Methylhalbäther des 3,9-Dimethyl-harnsäureglykols erhalten werden.

Die Überführung in 3,9-Dimethyl-harnsäureglykol-diäthyläther verläuft ganz entsprechend. Das Präparat zersetzte sich bei 237—238° (k. Th.) unter Aufschäumen und sehr geringer Bräunung.

Überführung in 3,9-Dimethyl-harnsäureglykol. 1 g Chlorisoharnsäure wird mit wenig Wasser zur Lösung verrieben. Aus ihr scheiden sich langsam 0,2 g Krystalle ab. Sie werden aus Wasser von 80° umkrystallisiert. Das Präparat verhielt sich in Krystallform, Löslichkeit und im Zersetzungspunkte von 198—199° (k. Th.) unter lebhaftem Aufschäumen und schwacher Rosafärbung ebenso wie ein Vergleichspräparat. Auch ein Gemisch beider verhielt sich gleich.

Durch *Reduktion* mit warmer Jodwasserstoffsäure konnte die Chlorisoharnsäure in 3,9-Dimethyl-harnsäure zurückgeführt werden.

Überführung in 1,7-Dimethyl-spiro-dihydantoin. 2 g Chlorisoverbindung lösten sich in 8 ccm einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Eisessig bei Zimmertemperatur. Die Lösung blieb in einem verschlossenen Gefäße 3 Tage stehen und wurde dann auf dem Wasserbade eingedampft. Der schmierige Rückstand wurde mit wenig Wasser gemischt und mehrfach verrieben, wobei sich Krystalle abschieden. Nach 1 Stunde wurde abgesogen und mit wenig Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 0,6 g. Umkrystallisieren aus heißem Wasser lieferte die bekannten Täfelchen von rhombischem Umrisse[1]); Schmelzp. 264—265° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso verhielt sich ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate.

---

[1]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. 423, 279 (1921).

Digitized by Google

3,9-Dimethyl-1-acetyl-4-chlor-Δ-5,7-isoharnsäure (Formel 2).

In der eben beschriebenen Weise wird ein Gemisch von 1,5 g 3,9-Dimethyl-1-acetyl-harnsäure[1]) und 7 ccm Eisessig bei Zimmertemperatur chloriert. Die Masse erwärmt sich dabei etwas. Nachdem alles gelöst ist, wird mit einer Kältemischung gekühlt, angerieben, die erstarrte Masse auftauen gelassen, und das, wenn nötig, wiederholt, bis eine Krystallabscheidung kommt. Nach 1 Tage wird abgesogen und mit wenig Eisessig, dann reichlich mit entwässertem Äther gewaschen. Ausbeute 0,7 g. Aus der Mutterlauge kommt bei weiterem Stehen oder Eingießen in Wasser gewöhnlich noch ein wenig. Bei Umsetzung größerer Mengen erhielt Herr Dr. Slotta aus 15 g 7,8 g Hauptprodukt und 1,8 g aus der Mutterlauge, bzw. 4 g und 1,5 g aus 5 g Ausgangsmaterial. Prismen mit schiefer, seltener dachförmiger Endigung. Das Präparat ließ sich aus Essigester umkrystallisieren (Löslichkeit etwa 1,25), wobei der Zersetzungspunkt von 170—180° auf 205° (k. Th.) unter Aufschäumen stieg; etwas vorher begann Sintern. Manchmal wurde dieser Zersetzungspunkt auch durch mehrmaliges Umkrystallisieren nicht erreicht, wohl weil geringe, aber schwer entfernbare Verunreinigungen vorhanden waren. Der Stoff löste sich leicht, auch bei Zimmertemperatur, in Eisessig und wurde durch Äther aus dieser Lösung gefällt. Löslich auch in anderen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Wasser, Äther, Petroläther; in Alkohol mit der Löslichkeit 1,2.[2]) Aus heißer Kaliumjodid-lösung machte er Jod frei, und 3,9-Dimethyl-harnsäure entstand als Reduktionsprodukt.

0,1431 g Subst.: 0,2116 g CO_2, 0,0560 g H_2O. — 0,1611 g Subst.: 28.4 ccm N (18°, 751 mm). — 0,1036 g Subst.: 0,0131 g Cl.

---

[1]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. 423, 263 (1921). Nach neueren Erfahrungen erübrigt es sich, die 3,9-Dimethyl-harnsäure nach und nach in das kochende Essigsäureanhydrid zu geben, wenn zur Verhinderung des Stoßens einige Tonscherben zugesetzt werden. Anscheinend vierseitige Prismen mit gerader Endfläche.

[2]) Unter Löslichkeit ist die Menge Stoff verstanden, die sich in 100 g Lösungsmittel zu einer gesättigten Lösung löst; wenn nichts anderes bemerkt ist, bei Siedetemperatur.

Digitized by Google

$C_9H_9O_4N_4Cl$.	Ber.	C 39,7	H 3,3	N 20,6	Cl 13,0
	Gef.	„ 40,3	„ 4,4	„ 20,1	„ 12,6.

Eine Reihe Analysen, die Herr Dr. Slotta neuerdings ausführte, führten zu einer um 1 Mol Wasser reicheren Formel.

$C_9H_{11}O_5N_4Cl$

Ber.	C 37,2		H 3,8		
Gef.	„ 37,5, 37,4, 37,5 37,6		„ 3,9, 3,7, 4,1, 4,2		
Ber.	N 19,3		Cl 12,2		
Gef.	„ 19,3, 19,1, 19,0, 19,6, 19,3		„ 12,1, 11,8, 12,1.		

Da der Stoff aber bei 80° und 11 mm Druck in 5 Stunden kein Wasser verlor, sind wir geneigt, ihm die obige Formel $C_9H_9O_4N_4Cl$ zuzuweisen, und diese letzteren Präparate für nicht völlig rein oder für schwer verbrennlich zu halten.

Bemerkenswert ist die für eine Chlorisoharnsäure auffallend geringe Einwirkung auf Wasser und Alkohol bei Zimmertemperatur. An der genannten Formel ist aber trotzdem kaum zu zweifeln. Dafür, daß das Chlor in Stellung 4 steht, spricht die Erfahrung, daß der Stoff beim Erwärmen mit Natronlauge leicht Methylamin abspaltet, was verständlich ist, wenn ein Hydroxyl statt des Chlors an die den beiden methylierten Stickstoffatomen benachbarte Stelle 4 tritt. In den Acetylrest ist das Chlor sicher nicht getreten, weil sonst durch Verseifung glatt 3,9-Dimethyl-harnsäure erhalten werden müßte, was nicht der Fall ist. Geeignete Reduktion lieferte schließlich, wie auch sonst bei Chlorisoharnsäuren, die 3,9-Dimethyl-harnsäure zurück. Wir reduzierten mit einer Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig, kochten die alkalisch gemachte Lösung zur Abspaltung des Acetyls und fällten mit Salzsäure.

Die angenommene Formel wurde des weiteren dadurch gestützt, daß es gelang, das Acetyl durch Verseifung abzuspalten, und das Chlor durch Hydroxyl zu ersetzen. Dabei entstand:

3,9-Dimethyl-4-oxy-Δ-5,7-isoharnsäure (Formel 3).

1,5 g 3,9-Dimethyl-1-acetyl-chlor-isoharnsäure löste sich in 30 ccm siedender 30-proc. Essigsäure binnen $^3/_4$ Stunden auf. Kohlendioxyd entwich dabei nicht. Beim Einengen der Lösung im Vakuumexsiccator schieden sich schöne,

Digitized by Google

derbe Krystalltäfelchen von rhombischem Umrisse ab. Durch Verrühren des Rückstandes mit wenig Wasser, Absaugen und Waschen mit etwas Alkohol und Äther, wurde 0,7 g des Verseifungsstoffes erhalten; manchmal weniger. Umkrystallisiert wurde aus 10 ccm 10-proc. Essigsäure. Ausbeute 0,6 g Reinprodukt in Gestalt wohlausgebildeter Täfelchen von rhombischem Umrisse, an denen die spitzen Ecken mehrfach durch eine Fläche abgeschnitten waren. Schmelzp. 265—267° (k. Th.) ohne Zersetzung; einige Grade vorher begann Sintern. Ebenso verhielten sich Präparate, die aus Essigester umkrystallisiert waren.

0,1119 g Subst.: 0,1684 g CO_2, 0,0393 g H_2O. — 0,1125 g Subst.: 0,1681 g CO_2, 0,0417 g H_2O. — 0,1212 g Subst.: 0,1786 g CO_2, 0,0438 g H_2O. — 0,1160 g Subst.: 26,8 ccm N (18°, 746 mm). — 0,0980 g Subst.: 23,0 ccm N (21°, 750 mm). — 0,1277 g Subst.: 29,5 ccm N (19°, 750 mm, 50 Proc. KOH).

	$C_7H_8O_4N_4$		
Ber.	C 39,6	H 3,8	N 26,4
Gef.	„ 41,0, 40,8, 40,2	„ 3,9, 4,1, 4,0	„ 26,2, 26,3, 26,6.

Aus Kaliumjodid-Lösung machte der Stoff kein Jod frei; ebensowenig aus Jodwasserstoff in Eisessiglösung bei Wasserbadtemperatur.

Diazomethan wirkte zunächst lebhaft, nach 2 Tagen langsamer ein. Das bei 222° schmelzende Rohprodukt wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzp. 229°, Krystallform, Löslichkeiten, der Stickstoffgehalt 23,1 Proc. (ber. 23,3 Proc. N) und die Beständigkeit gegen kochende konz. Jodwasserstoffsäure zeigten, daß *Tetramethyl-spirodihydantoin* entstanden war.

Diese Umsetzung belegt unser Ausgangsmaterial als Dimethyl-4-oxy-Δ-5,7-isoharnsäure. Sie erklärt sich dadurch, daß neben der Methylierung Wasser an die Doppelbindung 5,7 tritt, und daß das so gebildete Tetramethyl-harnsäureglykol, das höchst unbeständig ist, so daß es bisher nicht gefaßt werden konnte, die bekannte Austausch-Umlagerung von Harnsäureglykolen zu *spiro*-Dihydantoinen erfährt. Vergleichbar ist der oben beschriebene Übergang von 3,9-Dimethyl-4-chlorisoharnsäure in 1,7-Dimethyl-*spiro*-dihydantoin mit Salzsäure.

Digitized by Google

Nachweis der Stellung des Acetyls in 3,9-Dimethyl-acetyl-harnsäure.

Beim Acetylieren von 3,9-Dimethyl-harnsäure kann das Acetyl an Stellung 1 oder 7 treten. Für ersteres spricht das Entstehen der eben beschriebenen Acetyl-chlor-isoharnsäure. Das eine eintretende Chloratom hat seinen Platz sicher an einem der zwei doppeltgebundenen Kohlenstoffatome der Harnsäure in 4 oder 5, nicht aber am Stickstoff. Wahrscheinlich werden sich an beide Kohlenstoffatome zunächst zwei Chloratome anlagern; das in 4 wird bleiben, während das in 5 mit dem benachbarten Wasserstoff in 7 als Chlorwasserstoff austritt, so daß sich die Doppelbindung zum Isotypus nach 5,7 verschiebt. Diese Umsetzung ist nur möglich, wenn das Acetyl der Acetylverbindung in Stellung 1 steht.

Diese Überlegung ist sehr wahrscheinlich; ein bindender Beweis war aber erwünscht. Und der wurde durch Methylierung der 3,9-Dimethyl-acetyl-harnsäure geliefert. Die Lösung von 1 g in 10 ccm n-Natronlauge wurde mit 1 ccm Dimethylsulfat kräftig geschüttelt. Nachdem fast alles Dimethylsulfat verbraucht war, wurde der Rest durch ein feuchtes Filter zurückgehalten. Nun wurde das bei Zimmertemperatur in kurzer Zeit nicht abspaltbare Acetyl durch 5 Minuten langes Kochen der Lösung verseift, die Lösung mit Salzsäure angesäuert und auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser verrieben und abgesogen. Ausbeute etwa 0,5 g. Dieses Rohprodukt wurde aus einigen Kubikzentimetern Wasser umkrystallisiert: Zugespitzte Nadeln, die in Alkohol sehr wenig löslich waren. Zersetzungsp. 370—380° unter Dunkelbraunfärbung und starkem Aufschäumen. Hiernach liegt *3,7,9-Trimethyl-harnsäure* vor. Die neben ihr in Frage kommende 1,3,9-Trimethyl-harnsäure zersetzt sich schon bei 347° und krystallisiert in derben, vierseitigen Prismen mit gerader Endigung. Der Schluß auf die Konstitution der Acetylverbindung ist bindend, weil die Methylierung der Verseifung vorangegangen sein muß; wäre das Umgekehrte der

Digitized by Google

Fall, so hätte, wie früher gezeigt wurde[1]), bei den Bedingungen der Methylierung Tetramethylharnsäure entstehen müssen.

Diese Vorschrift kann zur Herstellung kleiner Mengen 3,7,9-Trimethyl-harnsäure aus 3,9-Dimethyl-harnsäure verwendet werden.

2. Essigsäureester von Chlorhydrinen.

3,9-Dimethyl-4-chlor-5-acetoxy-4,5-dihydro-harnsäure (Formel 4).

a) *Aus 3,9-Dimethyl-harnsäure.* Unter Fernhalten von Wasser wird in ein Gemisch von 10 g entwässerter 3,9-Dimethyl-harnsäure und 80 ccm Essigsäureanhydrid, statt dessen auch ein Gemisch von gleichviel Eisessig und Essigsäureanhydrid genommen werden kann, Chlor geleitet, bis — nach 8—10 Minuten — sich eine Probe des Ungelösten in warmem Alkohol klar löst. Während der Chlorierung wird von Zeit zu Zeit durch Wasser gekühlt. Nun wird freies Chlor nach Möglichkeit mittels halbstündigen Durchsaugens von trockner Luft entfernt, und die Krystallmasse nach weiterem halbstündigen Kühlen mit Eis abgesogen. Gewaschen wird mit etwas Essigsäureanhydrid oder Eisessig und mit wasserfreiem Äther, und im Vakuumexsiccator über Kaliumhydroxyd getrocknet; Ausbeute 11—12 g.

b) *Aus 3,9-Dimethyl-4-chlor-isoharnsäure.* 3 g Dimethyl-chlor-isoharnsäure wird mit 4—5 ccm Essigsäureanhydrid, das etwas Essigsäure enthält, verrieben. Aus der zunächst entstandenen Lösung kommen bald Kryställchen, deren Menge sich weiterhin vermehrt, so daß schließlich ein dicker Krystallbrei vorliegt. Nach etwa 10 Stunden wird mit etwa 3 ccm Essigsäureanhydrid verdünnt, abgesogen und mit wasserfreiem Äther gewaschen.

Von den folgenden Analysen rührt die erste von einem Präparate her, das nach der Methode b) hergestellt war.

0,2182 g Subst.: 0,2952 g CO_2, 0,0805 g H_2O, 0,0281 g Cl. — 0,1114 g Subst.: 0,1520 g CO_2, 0,0382 g H_2O. — 0,1308 g Subst.:

[1]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. 423, 264 (1921).

Digitized by Google

0,1775 g CO_2, 0,0544 g H_2O. — 0,0939 g Subst.: 15,6 ccm N (19°, 769 mm). — 0,2086 g Subst.: 0,0256 g Cl.

	$C_9H_{11}O_5N_4Cl$			
Ber.	C 37,2	H 3,8	N 19,3	Cl 12,2
Gef.	„ 36,9, 37,2	„ 4,1, 3,8	„ 19,3	„ 12,9, 12,3
	„ 37,0	„ 4,6	—	—

Auch in den Eigenschaften und in den Umsetzungen sind beiderlei Präparate gleich. Sie bestehen aus sechsseitigen Blättchen. Sie sind kaum mehr hygroskopisch. Bei Zimmertemperatur lösen sie sich in Essigsäureanhydrid oder Eisessig nur wenig; leicht bei erhöhter Temperatur; doch gelang es nicht, sie aus diesen Lösungsmitteln umzukrystallisieren — wohl deshalb nicht, weil beim Lösen zu hohe Temperatur angewendet werden muß. In den anderen üblichen Lösungsmitteln lösen sie sich nicht oder wenig; mit Alkohol setzen sie sich um, geben aber keine faßbaren Produkte; über die Umsetzung mit Wasser wird später berichtet. Sie machen aus Kaliumjodid-lösung langsam Jod frei und geben — zum Unterschiede gegen die Chlor-isoharnsäure — die Murexidreaktion nicht. Die Schmelzerscheinungen sind nicht gerade charakteristisch: zwischen 190—200° begann Sintern; die Masse blähte sich weiterhin langsam auf, und wurde dabei andauernd dunkler.

Reduktion zu 3,9-Dimethyl-harnsäure. 1 g des beschriebenen Stoffes wurde in einigen Anteilen in ein siedendes Gemisch von 15 ccm Eisessig und 1 g Zinkstaub eingetragen. Die Mischung wurde wenigstens 10 Minuten im Sieden erhalten. Dann wurde heiß abgesogen, und das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wurde mit etwas Wasser verrieben und abgesogen. Der Filterinhalt gab beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser die uns wohlbekannten Kryställchen vom Monohydrate der 3,9-Dimethyl-harnsäure. Wenn bei der Reduktion nicht lange genug gekocht war, kamen beim Umkrystallisieren auch farnkrautähnliche Gebilde, die die im folgenden beschriebene 3,9-Dimethyl-isoharnsäure enthielten; sie ist offenbar das erste Produkt der Reduktion.

3,9-Dimethyl-1-acetyl-4-chlor-5-acetoxy-4,5-dihydro-harnsäure (Formel 5).

a) *Aus 3,9-Dimethyl-1-acetyl-harnsäure.* 2 g 3,9-Dimethyl-1-acetyl-harnsäure lösen sich beim Einleiten von Chlor in ihr Gemisch mit 12 ccm Essigsäureanhydrid oder einem

Digitized by Google

gleichteiligen Eisessig–Essigsäureanhydrid-Gemische schnell. Beim Stehen über Nacht scheiden sich wohlausgebildete, derbe, mit einem Dache endigende Prismen aus. Durch Anreiben der Gefäßwandung kann der Beginn der Krystallabscheidung beschleunigt werden. Die Krystalle werden abgesogen und mit Essigsäureanhydrid und reichlich mit entwässertem Äther gewaschen. Ausbeute 2 g. Aus der Mutterlauge kommt bei weiterem Stehen noch ein wenig.

0,1980 g Subst.: 0,2854 g CO_2, 0,0723 g H_2O, 0,0224 g Cl. — 0,1208 g Subst.: 18,0 ccm N (18°, 750 mm).

$C_{11}H_{13}O_6N_4Cl$	Ber.	C 39,7	H 3,9	N 16,8	Cl 10,7
	Gef.	„ 39,3	„ 4,1	„ 16,9	„ 11,3.

b) *Aus 3,9-Dimethyl-1-acetyl-chlorisoharnsäure.* Sie wird in möglichst wenig, schwach angewärmtem Essigsäureanhydrid gelöst; beim Abkühlen kommen die eben beschriebenen Krystalle der Diacetylverbindung. Auch beim Stehenlassen mit Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur erfolgt die gleiche Umsetzung, nur langsamer.

Der Stoff zersetzt sich bei 168—170° (k. Th.) unter lebhaftem Aufschäumen. Er ist kaum hygroskopisch. Beim Erwärmen mit Kaliumjodid-Lösung macht er Jod frei. Er löst sich reichlich in heißem Eisessig oder Essigsäureanhydrid und krystallisiert beim Abkühlen unverändert wieder aus. In siedendem Essigester löst er sich mit der Löslichkeit 1. In anderen üblichen Lösungsmitteln löst er sich wenig oder kaum.

3. 3,9-Dimethyl-harnsäure-4,5-dichlorid (vgl. Formelreihe G).

a) *Aus 3,9-Dimethyl-harnsäure.* In ein Gemisch von 10 g *sorgfältig* entwässerter, fein zerriebener, sehr reiner 3,9-Dimethyl-harnsäure und 40 ccm *sorgfältig* entwässertem Eisessig wird unter dauerndem Umschwenken, aber ohne Kühlung, der sich langsam erwärmenden Masse Chlor in raschem Strome geleitet, bis — in etwa 10 Minuten — eine klare, gelblichgrüne Lösung entstanden ist. Aus ihr wird freies Chlor mittels viertelstündigen Durchsaugens von trockener Luft möglichst entfernt. Diese Lösung enthält

Digitized by Google

die oben beschriebene Chlorisoharnsäure und kann durch sofortiges Fällen mit Äther auf sie verarbeitet werden. Läßt man sie aber *langsam* auskrystallisieren, so entsteht das in der Überschrift genannte Dichlorid, am besten durch Abkühlen, Animpfen und Anreiben. Wenn kein fertiges Präparat zum Animpfen vorhanden ist, genügt es, die Lösung unter Rühren bis zum Erstarren abzukühlen, auftauen zu lassen und dies zu wiederholen. Schließlich bleibt die Masse unter Verschluß etwa 15 Stunden stehen, bis ein dicker, weißer Krystallbrei entstanden ist. Dieser wird abgesogen, mit etwas Eisessig und mit viel wasserfreiem Äther gewaschen. Getrocknet wird im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure neben Stangenkali. Ausbeute 10—11 g. Spätere Versuche, bei denen ein *besonders sorgfältig entwässerter Eisessig* benutzt wurde, verliefen insofern glatter, als die Krystallabscheidung schon beim Lüften einsetzte und schnell fortschritt. Nach 1 Stunde konnte dann abgesogen werden, wobei Ausbeuten von 32—34 g aus je 30 g Dimethyl-harnsäure erhalten wurden (Slotta).

Die Mutterlauge gab beim Eindunsten im Vakuumexsiccator noch 0,5—1 g *1,7-Dimethyl-spiro-5,5-dihydantoin.*

b) *Aus 3,9-Dimethyl-4-chlor-isoharnsäure.* Nach den eben mitgeteilten Erfahrungen war zu erwarten, daß das Dichlorid sich auch aus Chlor-isoharnsäure bildet. Das ist der Fall, und zwar ist die Ausbeute nicht schlecht, wenn die Konzentration an Chlorwasserstoff mäßig hoch gehalten wird; im anderen Falle entsteht, wie schon erwähnt wurde, reichlich *1,7-Dimethyl-spiro-dihydantoin.*

Wir ließen 2 g 3,9-Dimethyl-4-chlor-isoharnsäure mit 5—6 g einer halbgesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Eisessig im verschlossenen Gefäße sich lösen. Von Zeit zu Zeit wurde die Gefäßwandung angerieben, bis Krystallabscheidung einsetzte. Nach 15 Stunden wurde abgesogen, mit etwas Eisessig und reichlich mit entwässertem Äther gewaschen und, wie oben beschrieben ist, getrocknet. Ausbeute 1 g. Aus der Mutterlauge wurde durch Eindampfen etwas *1,7-Dimethyl-spiro-dihydantoin* erhalten.

Die Analyse des Dichlorids ergab:

0,1163 g Subst.: 0,1456 g CO_2, 0,0363 g H_2O. — 0,1132 g Subst.: 0,1408 g CO_2, 0,0337 g H_2O. — 0,1272 g Subst.: 22,3 ccm N (18°,

Digitized by Google

746 mm). — 0,1628 g Subst.: 28,4 ccm N (18°, 751 mm). — 0,2011 g Subst.: 0,0488 g Cl.

$C_7H_8O_3N_4Cl_2$, $^1/_2CH_3COOH$			
Ber. C 32,3	H 3,4	N 18,9	Cl 23,9
Gef. „ 34,1	„ 3,5	„ 19,8	„ 24,3
„ 33,9	„ 3,3	„ 19,9	— .

Der Eisessig ist als Krystalleisessig aufzufassen, worauf schon die nicht scharfen Werte der Analyse deuten. Bewiesen wurde diese Auffassung dadurch, daß es gelang, den Stoff auch frei von Krystalleisessig herzustellen. Darüber ist weiterhin berichtet.

Das Dichlorid krystallisiert in Nädelchen. Es ist hygroskopisch, aber bedeutend schwächer als die Chlorisoharnsäure. In Eisessig löst es sich sehr wenig, etwas mehr in Essigsäureanhydrid. In den sonstigen Lösungsmitteln löst es sich nicht, oder wenig, oder es setzt sich mit ihnen um. Ein Umkrystallisieren war somit nicht durchführbar. Im Schmelzpunktröhrchen begann es von 210—230° (k. Th.) ab zu dunkeln; weiterhin blähte es sich auf; bei 260—270° war es dunkelbraun. Murexidreaktion trat nicht ein.

Beim Mischen unserer Krystallessig-enthaltenden Präparate mit gekühltem, wasserfreiem Methylalkohol war keine Umsetzung wahrzunehmen; auch nicht, als noch $^1/_4$ Stunde abgesogen wurde. Eine Chlorbestimmung zeigte eine geringe Zunahme des Chlorgehaltes, die durch Abgabe von etwas Krystalleisessig zu deuten ist.

0,1755 g Subst.: 0,0437 g Cl.

$C_7H_8O_3N_4Cl_2$, $^1/_2CH_3COOH$ Ber. Cl 23,9 Gef. Cl 24,9.

Reduktion zu 3,9-Dimethyl-harnsäure. In ein siedendes Gemisch von 2 g Zinkstaub und 10 ccm Eisessig wurde 1 g Dichlorid eingetragen. Nach 10 Minuten weiteren Kochens war das Dichlorid in Lösung gegangen. Nun wurde filtriert, und das gelbliche Filtrat mit Wasser verdünnt. Dabei schied sich *3,9-Dimethyl-harnsäure* ab. Nach etwa 1 Stunde wurde abgesogen und aus siedendem Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0,3 g; schiefe, kleine Prismen des Monohydrates. Zersetzungsp. 415—420°.

Zur Prüfung, ob unser Dichlorid unter Chlorwasserstoff-Abspaltung in Dimethyl-chlorisoharnsäure übergeführt werden kann, wurde ein

Digitized by Google

Gemisch von 2 g und 5 ccm Eisessig im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure und schwach befeuchtetem Kaliumhydroxyd eingedunstet. Der halbfeste, glashelle Rückstand gab weder beim Verreiben mit Äther noch bei wiederholtem Eindunsten der ätherfeuchten Masse Krystalle (Slotta).

4. 3,9-Dimethyl-Δ-5,7-isoharnsäure (Formel 6).

Die drei im Vorstehenden beschriebenen Stoffklassen verlieren bei gelinder Reduktion das in Stellung 4 stehende Chlor und liefern *3,9-Dimethyl-Δ-5,7-isoharnsäure.* Zur Darstellung gingen wir meist vom Dichlorid aus.

1. *Aus 3,9-Dimethyl-4,5-dichlor-4,5-dihydro-harnsäure.* In eine Lösung von 8 g Kaliumjodid und 12 g Natriumthiosulfat in 25 ccm Wasser werden unter Umrühren nach und nach 10 g Dichlorid eingetragen. Das Dichlorid löst sich, und sofort scheiden sich neue Krystalle, die durch etwas Schwefel verunreinigt sind, aus. Nach $^1/_2$ Stunde wird abgesogen und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute $3^1/_2$—$4^1/_2$ g, nach Umkrystallisieren etwa 3 g. Da die Ausbeute bei späteren Darstellungen stark wechselte, hat Herr Dr. Slotta in einer größeren Reihe von Versuchen die Bedingungen festgestellt, die förderlich sind. Es zeigte sich, daß ein Zusatz von Natriumcarbonat stört, während ein *geringer* Zusatz von Natriumacetat günstig wirkt. Sehr wichtig ist gute Kühlung und Verarbeiten nur kleiner Mengen. Die besten Erfolge wurden erzielt, als ein Gemisch von 0,8—1 g Kaliumjodid, 1,2 g krystallisiertem Natriumthiosulfat, 2,5 g Wasser mit 1 g Dimethyldichlor-dihydroharnsäure bei starker Kühlung durch ein Gemisch von Eis und Kochsalz verrieben wurde. Nach $^1/_4$ Stunde wurde mit Wasser verdünnt, abgesogen, und mit kaltem Wasser gut gewaschen. So wurden aus 10 Portionen 4—4,7 g Rohprodukt und 3,3 g Reinprodukt (ber. 45 Proc.) erhalten. Umkrystallisiert wurde aus der 200fachen Menge siedendem Wasser. Die Krystalle kamen langsam; ihre Abscheidung durch Kühlen mit Eis zu beschleunigen, empfiehlt sich nicht, da dadurch weniger reine Präparate entstehen. Abgesogen wurde nach frühestens 12 Stunden.

Digitized by Google

Lange, farblose, zugespitzte Nädelchen, die oft zu Büscheln vereinigt sind.

Die 3,9-Dimethyl-isoharnsäure zeigt die gleichen Schmelz- und Zersetzungserscheinungen wie die 3,9-Dimethyl-harnsäure: nämlich Aufschäumen und Zersetzung bei 418—420°, nachdem schon von etwa 300° ab Bräunung aufgetreten ist. Der Grund dafür liegt, wie im folgenden gezeigt werden wird, darin, daß sie sich in 3,9-Dimethyl-harnsäure umlagert. Auch die Löslichkeit in Wasser ist die gleiche wie bei 3,9-Dimethyl-harnsäure-monohydrat, nämlich rund 0,5. In den üblichen organischen Lösungsmitteln löst sie sich kaum oder gar nicht. Sie unterscheidet sich von 3,9-Dimethyl-harnsäure dadurch, daß sie die Murexidreaktion weder nach Behandeln mit Salpetersäure noch mit Chlorwasser liefert. In kalter, verdünnter Ammoniaklösung löst sie sich leicht und fällt beim Ansäuern mit Essigsäure wieder aus. Natronlauge löst und spaltet — und das ist ein weiterer Unterschied — leicht Methylamin ab. Beim Kochen mit Bariumhydroxydlösung entweicht Methylamin, und Bariumcarbonat fällt aus. Methylamin wird ferner abgespalten durch verdünnte Mineralsäuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Überchlorsäure. Durch ihre Löslichkeit in diesen Säuren wird sie am bequemsten von der 3,9-Dimethyl-harnsäure unterschieden. Mit Diazomethan ist sie nicht in Umsetzung zu bringen; wohl aber veranlaßt sie Diazomethan zu lebhafter Stickstoff-Entwicklung, so daß eine Methylierung vorgetäuscht wird.[1]) Durch Silberammoniaksalz-Lösung wird sie oxydiert. Sie krystallisiert ohne Krystallwasser, während 3,9-Dimethyl-harnsäure aus nicht zu konzentrierten Lösungen sich mit 1 Mol. Krystallwasser abscheidet.[2])

[1]) Ein weiteres Beispiel für die schon öfter beobachtete Erscheinung, daß manche Stoffe Diazomethan zur Zersetzung veranlassen, ohne Methyl aufzunehmen, bietet *Acetylharnstoff*. Auch er veranlaßt lebhafte Stickstoffentwicklung aus ätherischer Diazomethanlösung. Aber der Abdampfungsrückstand erwies sich nach Umkrystallisieren aus Methylalkohol und Essigester durch seinen Schmelzp. 222° und seinen Stickstoffgehalt 27,0 Proc. N (ber. 27,5 Proc. N) als unveränderter Acetylharnstoff.

[2]) Vgl. H. Biltz u. H. Krzikalla, A. 423, 262 (1921).

Digitized by Google

0,1111 g Subst.: 0,1740 g CO_2, 0,0432 g H_2O. — 0,1341 g Subst.: 33,6 ccm N (19°, 756 mm).

$C_7H_8O_3N_4$	Ber.	C 42,8	H 4,1	N 28,6
	Gef.	„ 42,7	„ 4,3	„ 28,6.

Zur Herstellung eignet sich — wie beschrieben — am besten das Gemisch von Kaliumjodid und Natriumthiosulfat. Doch kann auch Kaliumjodid allein genommen werden. Nur braucht man dann mehr, und die Jodabscheidung stört etwas. Die gleichen Dienste tut eine Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig oder auch einfach Natriumthiosulfatlösung.

Zum weiteren Vergleiche der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure mit der 3,9-Dimethyl-harnsäure war eine Messung ihres *Molvolumens* erwünscht. Frau Dr. Li Klemm, geb. Herrmann führte diese Bestimmung freundlichst aus. Es ergab sich:

Einwage g	Verdrängtes Petroleum g	Petroleum d_4^{23}	d_4^{23}
0,6893	0,3471	0,8000	1,589
0,6592	0,3308	0,8000	1,593
			Mittel: 1,591

Aus diesem Dichtewerte berechnet sich das Molvolumen 123,2 ccm. Die weniger beständige 3,9-Dimethyl-isoharnsäure hat somit ein um 1,6 ccm größeres Molvolumen als die stabile 3,9-Dimethyl-isoharnsäure (121,6[1]), was mit der Regel von Birk und W. Biltz[2]) im Einklange steht. Weitere Beispiele zum Beleg dieser Regel aus dem Gebiete der Purinchemie haben Herr und Frau Klemm gegeben.

2. *Aus 3,9-Dimethyl-chlorisoharnsäure.* In eine Lösung von 2 g Kaliumjodid und 2 g Natriumthiosulfat in 4 ccm Wasser wurde unter Umrühren 1 g 3,9-Dimethyl-chlorisoharnsäure nach und nach eingetragen. Aus der zunächst entstandenen Lösung kamen beim Anreiben nach und nach Kryställchen. Sie wurden aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0,1—0,2 g. Das Präparat löste sich leicht in 2 n-Salzsäure und war auch in allen übrigen Eigenschaften gleich mit dem eben beschriebenen.

3. *Aus 3,9-Dimethyl-4-chlor-5-acetoxy-4,5-dihydroharnsäure.* In eine Lösung von 1 g Kaliumjodid und 1 g Natrium-

[1]) W. Klemm u. Li Klemm, A. **453**, 281 (1927).
[2]) E. Birk u. W. Biltz, Z. anorg. Ch. **150**, 22 (1925).

Digitized by Google

thiosulfat in 3 ccm Wasser wurde unter dauerndem Umrühren nach und nach 1 g Acetoxylstoff eingetragen. Schon während dieses Eintragens kamen Kryställchen der Dimethyl-isoharnsäure, die durch etwas Schwefel verunreinigt waren. Nach 1 Stunde wurde mit etwas Wasser verdünnt, abgesogen und mit Alkohol und Äther gewaschen. Umkrystallisiert wurde aus Wasser, wobei Dimethyl-isoharnsäure in ihrer beschriebenen Krystallform und ihrer leichten Löslichkeit in verdünnter Salzsäure erhalten wurde. Die Ausbeute betrug nur 0,1 g, und zwar, weil eine andere Reaktion nebenher ging. Wurde nämlich die Mutterlauge, aus der sich auch bei längerem Stehen nichts mehr ausschied, aufgekocht, so entwich Kohlendioxyd, und 0,3 g einer im folgenden beschriebenen *Acetylverbindung des 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoins*, $C_7H_9O_5N_3$, schieden sich aus. Da sie der höheren Oxydationsstufe der Chlorisoharnsäure angehört, muß ihre Bildung aus dieser, nicht aber aus der Dimethyl-iso-harnsäure erfolgt sein. Die Ausbeuten zeigen, daß ihre Bildung schneller erfolgt, als die Reduktion zur Dimethyl-iso-harnsäure.

Mit Kaliumjodid-Lösung allein wurde nur wenig Reduktionswirkung erzielt, die sich an sehr geringer Jodabscheidung zeigte. Beim Stehenlassen der Lösung schied sich keine Dimethyl-iso-harnsäure ab; dagegen wurde nach kurzem Kochen, bei dem Kohlendioxyd entwich, die Acetylverbindung $C_7H_9O_5N_3$ erhalten.

Natriumthiosulfat-Lösung lieferte die beiden Umsetzungsprodukte etwa in gleichem Verhältnisse, wie ihr Gemisch mit Kaliumjodid. Doch war die Durchführung des Versuches weniger bequem, weil der Acetoxylstoff sich mit der Natriumthiosulfatlösung zu Klumpen zusammenballte, die sich nur langsam umsetzten.

Salzsaures Salz der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure. Da Dimethyl-isoharnsäure durch wäßrige Salzsäure zerlegt wird, muß zur Bildung des Salzes Wasser ferngehalten werden. Erfolgreich erwies sich eine Lösung von Chlorwasserstoff in Eisessig. 0,5 g reine, fein zerriebene Dimethyl-isoharnsäure werden mit 5 ccm einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Eisessig übergossen. Schon ehe alles in Lösung gegangen ist, beginnen sich kleine, zu kugeligen Büscheln vereinigte Krystallnädelchen abzuscheiden. Nach und nach geht die Umsetzung zu Ende. Am nächsten Tage wird die meist zusammengebackene Krystallmasse aufgelockert, abgesogen und mit Eisessig und mit wasserfreiem Äther gewaschen. Ausbeute 0,6 g.

Digitized by Google

0,1330 g Subst.: 0,1762 g CO_2, 0,0516 g H_2O, 0,0205 g Cl.

$C_7H_8O_3N_4.HCl$	Ber.	C 36,1	H 3,9	Cl 15,2
	Gef.	„ 36,1	„ 4,3	„ 15,4.

Die Molekel Chlorwasserstoff ist nicht besonders fest gebunden. So erklärt sich, daß das Salz die gleichen Schmelz- und Zersetzungserscheinungen wie 3,9-Dimethyl-isoharnsäure aufweist. Auch mit Wasser hydrolysiert es sich leicht. Da die dabei freiwerdende Salzsäure aber sofort chemisch auf die Dimethyl-isoharnsäure einwirkt und Methylamin abspaltet, kann sie nicht acidimetrisch durch Titrieren bestimmt werden. Dagegen gelang die Rückgewinnung der Dimethyl-isoharnsäure durch Übergießen des Salzes mit etwas verdünnter Ammoniaklösung, Ansäuern mit Essigsäure, Absaugen der Fällung und Umkrystallisieren aus Wasser, wobei 3,9-Dimethyl-isoharnsäure in ihren typischen spießigen Krystallnadeln erhalten wurde.

Trijodwasserstoffsaures Salz der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure. Eine Probe Dimethyl-isoharnsäure wurde in wenig konz., durch freies Jod braun gefärbter Jodwasserstoffsäure gelöst. Beim Verdünnen mit wenig Wasser und Anreiben der Gefäßwandung schied sich ein schweres, dunkelgrün schillerndes Krystallmehl aus, wobei die Lösung aufhellte. Das Präparat wurde abgesogen, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Die Ausbeute war fast quantitativ.

Ein gleiches Präparat wurde aus 3,9-Dimethyl-4,5-dichlor-4,5-dihydro-harnsäure bei gleicher Behandlung erhalten. 1 g davon wurde mit 1 ccm brauner, rauchender Jodwasserstoffsäure verrieben, wobei die Mischung sich etwas erwärmte. Nach $^1/_2$ Stunde war eine zusammengebackene, dunkelgrün schillernde Krystallmasse entstanden. Sie wurde mit 10 ccm Wasser verrieben, abgesogen, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 1,2 g.

Das gleiche trijodwasserstoffsaure Salz entstand schließlich auch aus 3,9-Dimethyl-chlorisoharnsäure und rauchender Jodwasserstoffsäure in genau gleicher Weise. Wir zerlegten unser Präparat in der gleich zu beschreibenden Weise mit Alkohol, und erhielten aus 1,5 g Dimethyl-chlorisoharnsäure 0,4 g Dimethyl-isoharnsäure.

Das trijodwasserstoffsaure Salz zersetzte sich im Schmelzpunktröhrchen bei 107° (k. Th.) unter Aufschäumen. Mit Äther, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Chloroform löste es sich nicht, gab auch kein Jod ab. Sehr wenig löste es sich in Wasser, leicht in Eisessig, sehr leicht in Aceton oder Essigester. Aus diesen letzten Lösungen schied sich beim Stehenlassen und Anreiben der Gefäßwandung nach einiger Zeit Dimethyl-isoharnsäure ab. Noch schneller erfolgte die Entjodung mit Alkohol oder Natriumsulfitlösung. Aus 1 g Polyjodid wurde so 0,25 g Dimethyl-isoharnsäure erhalten.

0,1613 g Subst.: 0,1072 g J (nach Dennstedt).

$C_7H_8O_3N_4, HJ_3$	Ber. J 65,9	Gef. J 66,5.

Digitized by Google

Von den drei Jodatomen sind zwei als Polyjodid-jod vorhanden. Dies ergab eine Titration, zu der eine Probe des Polyjodids mit etwa 250 ccm Wasser übergossen und mit Natriumthiosulfat-Lösung unter Zusatz von Stärke austitriert wurde.

0,2958 g verbrauchten 10,2 ccm $^n/_{10}$-Natriumthiosulfatlösung.

$C_7H_8O_3N_4$, HJ_3 Ber. Polyjodid-jod J_2 43,9 Gef. Polyjodid-jod J_2 43,8.

Ein *Perchlorat* konnte aus 3,9-Dimethyl-isoharnsäure mit 70-proc. Überchlorsäure in Gegenwart von etwas Essigsäureanhydrid als amorphe Masse erhalten werden.

Oxydation der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure (Slotta).

Lebhafte Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd baute weitgehend ab, wobei in geringer Menge *Methyloxalursäure* gefaßt wurde. 3 g Dimethyl-isoharnsäure wurden in einem geräumigen Erlenmeyerkolben mit 30 g Perhydrol auf dem Wasserbade erhitzt. Als die Temperatur auf etwa 65° gestiegen war, begann Umsetzung. Kohlendioxyd und Ammoniak entwichen. Der Kolben wurde jetzt vom Wasserbade genommen. Der Inhalt erwärmte sich weiter auf 90—100°. Als die Temperatur nach 10—15 Minuten gesunken war, wurde das nicht verbrauchte Wasserstoffsuperoxyd mit Braunstein zerstört, und das Filtrat im Vakuumexsiccator eingedampft. Dabei krystallisierte 0,1 g *Ammonium-methyloxalurat*[1]) aus, das an seinen Eigenschaften, der Schmelztemperatur 215° und seiner Überführung in freie Methyloxalursäure, erkannt wurde.

Zur Aufklärung dieses Abbaues und zur Fassung eines Zwischenproduktes wurde *bei Zimmertemperatur* oxydiert. 3 g Dimethyl-isoharnsäure lösten sich bei Zimmertemperatur binnen 2 Tagen in Perhydrol. Weiterhin krystallisierte ein Umsetzungsprodukt als feine, sechsseitige, lange Prismen aus. Ausbeute 1 g. Umkrystallisiert wurde aus Wasser oder Alkohol. Sehr leicht löslich in Äthyl- und Methylalkohol, Wasser, Eisessig; kaum in Essigester, Chloroform, Toluol, Äther. Der Zersetzungspunkt schwankte etwas je nach der Geschwindigkeit der Temperatursteigerung; beobachtet wurden Werte zwischen 175 und 180°.

0,1100 g Subst.: 0,1402 g CO_2, 0,0669 g H_2O. — 0,1387 g Subst.: 0,1768 g CO_2, 0,0764 g H_2O. — 0,1195 g Subst.: 0,1527 g CO_2, 0,0689 g H_2O. — 0,0882 g Subst.: 20,9 ccm N (18°, 743 mm, 50-proc. KOH). — 0,0055 g in 0,1254 g Campher gab eine Schmelzpunkt-Herabsetzung von 12°.

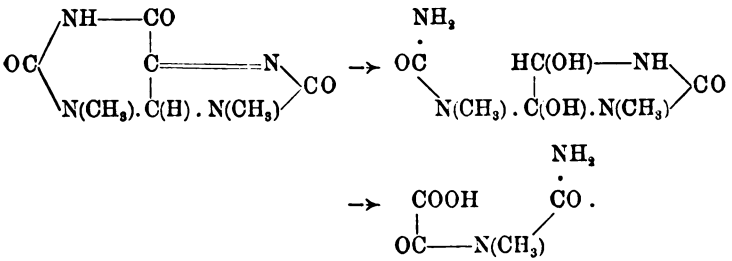
$C_6H_{12}O_4N_4$	Ber.	C 35,3	H 5,9	N 27,5	Mol.-Gew.	204
	Gef.	„ 34,8	„ 6,8	„ 27,1	„	181
		„ 34,8	„ 6,2	—		—
		„ 34,8	„ 6,5	—		—

[1]) Vgl. K. H. Slotta, J. pr. [2] **110**, 270 (1925).

Digitized by Google

Gegen Phenolphtalein wirkte der Stoff als schwache, einbasische Säure. 0,0055 g verbrauchten bis zur bleibenden Rötung 3,0 ccm $^{n}/_{100}$-Lauge. Daraus berechnet sich für 1 Mol ein Verbrauch von 44 g NaOH.

Hiernach ergibt sich für den neuen Stoff, seine Bildung und sein Abbau zu Methyl-oxalursäure folgendes Bild, für dessen Zuverlässigkeit keine Bürgschaft übernommen werden kann.



Er wäre zu bezeichnen als *3-Methyl-4,5-dioxy-4-methylureidoglyoxalidon-(2)*. Eine nähere Untersuchung wäre erwünscht, mußte aber wegen schwieriger Beschaffung des Materials unterbleiben.

Erwähnt sei der Versuch, den Stoff zu einem bicyclischen Systeme, das dem Dimethyl-acetylendiurein nahestehen würde, überzuführen. Eine Lösung von 0,2 g des Stoffes $C_6H_{12}O_4N_4$ in 50 ccm Essigsäureanhydrid wurde 3 Stunden gekocht und dann stark eingeengt. Durch Umkrystallisieren der Abscheidung wurden 0,04 g vierseitige Prismen erhalten, die nach ihrem Stickstoffgehalte 27,2 Proc. und ihrem Mol.-Gew. 187 und 215 unverändertes Ausgangsmaterial zu sein schienen, aber bei 226° ohne sichtbare Zersetzung schmolzen.

Umlagerung der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure in 3,9-Dimethyl-harnsäure.

a) *Durch höhere Temperatur.* Eine Probe von 0,1—0,2 g Dimethyl-isoharnsäure wurde in einem Probiergläschen durch ein Bad von Natrium- und Kaliumnitrat während 10 Minuten auf 310—320° erhitzt. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wurde mit fast quantitativer Ausbeute 3,9-Dimethyl-harnsäure erhalten, die an ihrer Krystallform, vor allem aber an ihrem Verhalten gegen Laugen und Mineralsäuren sicher erkannt wurde.

b) *Durch Erhitzen mit Eisessig.* Ein Gemisch von etwa 0,2 g Dimethyl-isoharnsäure und 10—15 ccm Eisessig wurde etwa 10 Minuten gekocht. Dabei ging alles langsam in Lösung. Beim Stehenlassen der Lösung und gelegentlichem

Digitized by Google

Anreiben der Gefäßwandung kam langsam eine Abscheidung, die sich beim Verdünnen mit Alkohol auf das Doppelte vermehrte. Durch Absaugen wurde in guter Ausbeute 3,9-Dimethyl-harnsäure erhalten.

Auf dieser Umwandlung der Dimethyl-isoharnsäure in 3,9-Dimethyl-harnsäure beruht die früher mitgeteilte Beobachtung, daß 3,9-Dimethyl-chlorisoharnsäure, 3,9-Dimethyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure oder 3,9-Dimethyl-harnsäuredichlorid bei Reduktion mit Zinkstaub und kochendem Eisessig die 3,9-Dimethyl-harnsäure liefern, während Reduktion bei Zimmertemperatur 3,9-Dimethyl-*iso*-harnsäure liefert. Die Erklärung ist einfach die, daß bei allen Reduktionen zunächst die 3,9-Dimethyl-isoharnsäure gebildet wird, daß diese sich aber mit kochendem Eisessig zur 3,9-Dimethyl-harnsäure umlagert. Besonders deutlich zeigte sich das bei der Reduktion der Acetoxylverbindung, bei der gelegentlich — nämlich bei kurzer Kochdauer — Gemische von 3,9-Dimethyl-harnsäure und 3,9-Dimethyl-isoharnsäure auskrystallisierten.

c) *Durch Erhitzen mit Ameisensäure.* Durch kochende Ameisensäure konnte die Umlagerung genau in gleicher Weise wie mit Eisessig durchgeführt werden.

Überführung von 3,9-Dimethyl-isoharnsäure in reines 3,9-Dimethyl-harnsäure-dichlorid.

In ein Gemisch von 2 g gepulverter 3,9-Dimethyl-isoharnsäure und 12 ccm wasserfreiem Methylalkohol wurde unter Kühlung durch Eis und Kochsalz Chlor geleitet, bis — in 1—2 Minuten — eine Lösung entstanden war. Zur Entfernung freien Chlors wurde 10 Minuten trockene Luft hindurchgesogen. Bei weiterer Kühlung der Lösung kamen langsam Krystalle; sie wurden nach $1^1/_2$ Stunde abfiltriert, mit wenig Methylalkohol und wasserfreiem Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 2 g. Wahrscheinlich wäre die Ausbeute noch besser gewesen, wenn reichlich Chlorwasserstoff vorhanden gewesen wäre.

0,2123 g Subst.: 0,2477 g CO_2, 0,0646 g H_2O, 0,0572 g Cl. — 0,1375 g Subst.: 26,1 ccm N (17°, 750 mm).

$C_7H_8O_3N_4Cl_2$	Ber.	C 31,5	H 3,0	N 21,0	Cl 26,6
	Gef.	„ 31,8	„ 3,4	„ 21,7	„ 26,9.

Hiernach liegt ein *Dichlorid der 3,9-Dimethyl-4,5-dihydroharnsäure ohne Solvat* vor. In der Tat verhielt sich

Digitized by Google

der Stoff chemisch ebenso wie das oben beschriebene krystalleisessig-haltige Präparat. So konnte es mit Wasser glatt in 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin, $C_5H_7O_4N_3$, übergeführt werden. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen färbte es sich bei etwa 200° gelbbräunlich; bei weiterer Temperatursteigerung wurde es immer dunkler und blähte sich gegen 310° auf. Ein Umkrystallisieren gelang nicht. Murexidreaktion war nicht zu beobachten.

5. Abbau der beschriebenen Stoffe Chlorisoverbindung, Dichlorid, Chlorhydrinacetat und Isoharnsäure zu 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxyhydantoin (vgl. Formelreihe G).

1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin $C_5H_7O_4N_3$ (Formel 8).

a) *Aus 3,9-Dimethyl-harnsäure-4,5-dichlorid* (Formelreihe G). 10 g dieses Stoffes, der durch längeres Stehen im Vakuumexsiccator neben schwach befeuchtetem Kali möglichst von Essigsäure befreit ist, lösen sich in 75 ccm kochendem Wasser langsam, wobei reichlich *Kohlendioxyd* entweicht. Nach $1^1/_2$ Stunde wird abgekühlt und in Eis gestellt. Nach weiteren 2 Stunden wird die ausgeschiedene Krystallmasse abgesogen und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 3,3—3,5 g, manchmal weniger. Die Mutterlauge enthält das bei der Bildung abgespaltene *Methylamin* als salzsaures Salz; es wurde mit Natronlauge frei gemacht und identifiziert. Das Rohprodukt $C_5H_7O_4N_3$ wird aus 75 ccm kochendem Wasser umkrystallisiert. Dabei kommen derbe, vierseitige, mit einem Dache endigende Prismen. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen zeigt sich von etwa 190° ab leichtes Sintern. Bei weiterer langsamer Temperatursteigerung wird bei etwa 226° (k. Th.) Zersetzung beobachtet, bei etwa 235° Wiederfestwerden und bei etwa 240° Bräunung. Wird schneller erhitzt, so liegt der Zersetzungspunkt bei etwa 216—217°, das Erstarren bei 230° und die Bräunung bei 235°. Wird eine Probe im kleinen Probierglase über freier Flamme erhitzt,

Digitized by Google

so ist der scharfe Geruch von *Cyansäure* zu erkennen, die ersichtlich aus dem Carbaminsäurereste entsteht.

0,1929 g Subst.: 0,2456 g CO_2, 0,0702 g H_2O. — 0,1125 g Subst.: 0,1417 g CO_2, 0,0424 g H_2O (Slotta). — 0,1314 g Subst.: 28,5 ccm N (19,5°, 751 mm). — 0,1136 g Subst.: 24,7 ccm N (16°, 745 mm) (Slotta).

$C_5H_7O_4N_3$	Ber.	C 34,7	H 4,1	N 24,3
	Gef.	„ 34,7	„ 4,1	„ 24,6
		„ 34,4	„ 4,2	„ 24,7.

Zwei Molekulargewichts-Bestimmungen (Slotta) ergaben zu niedrige Werte, nämlich 124 und 123 (ber. 173).

Der Stoff löst sich in siedendem Wasser (Löslichkeit etwa 4,3) und Eisessig; weniger in Alkohol (Löslichkeit etwa 0,7), Aceton, Essigester; sehr wenig oder kaum in Äther, Chloroform, Benzol, Petroläther. Er gibt nicht die Murexidreaktion. Er verändert sich weder bei mehrstündigem Kochen seiner wäßrigen Lösung, noch bei mehrfachem Abrauchen mit konz. Salzsäure. Ebensowenig bei halbstündigem Erhitzen mit konz. Schwefelsäure im Wasserbade; aus dieser Lösung schied er sich nach Abkühlen beim Verdünnen mit Wasser unverändert wieder ab. Mäßiges Erwärmen mit Jodwasserstoff oder Stannochlorwasserstoff reduziert ihn nicht. Seine Lösungen in Anilin oder Nitrobenzol können 20 Minuten gekocht werden, ohne daß er verändert wird. Im Vakuum der Wasserstrahlpumpe destilliert er bei ungefähr 200° ohne Zersetzung. Mit *Diazomethan* reagiert er nicht; auch nicht, als unter Berücksichtigung der neueren, hiesigen Erfahrungen versucht wurde, die Einwirkung durch lange Zeitdauer oder Zusatz von Wasser oder von Glasscherben zu erzwingen (Slotta). Mit salpetriger Säure setzt er sich nicht um, sei es, daß sie durch Zusatz von Natriumnitrit und Salzsäure zu seiner wäßrigen Lösung entwickelt oder als Salpetrigsäure-anhydrid eingeleitet wird. Dagegen führen Laugen eine Spaltung herbei, über die im folgenden gehandelt werden wird. Silberammoniaksalz-Lösung wirkt auf ihn oxydierend.

b) *Aus 3,9-Dimethyl-4-chlor-isoharnsäure* (Formelreihe G). Der gleiche Stoff entsteht aus der Chlorisoharnsäure mit

Digitized by Google

kochendem Wasser in gleicher Weise unter Entweichen von Kohlendioxyd. Wir erhielten aus 3 g und 20 ccm Wasser bei $1^1/_2$—2 stündigem Kochen etwa 0,8 g Ausbeute. Das Präparat war in jeder Beziehung mit dem eben beschriebenen gleich. In der Mutterlauge war Methylamin nachzuweisen. Wurde statt mit Wasser mit 2n-Salzsäure verkocht, so sank die Ausbeute entgegen der gehegten Erwartung auf ein Geringes.

c) *Aus 3,9-Dimethyl-isoharnsäure.* Wurde in ein Gemisch von 1 g Dimethyl-isoharnsäure in 10 ccm Wasser unter gelegentlicher Kühlung durch Eiswasser Chlor geleitet, so erfolgte Lösung. Bald — manchmal schon ehe alles in Lösung gegangen war — kam eine Abscheidung kugeliger Aggregate, die sich bei weiterem Kühlen mit Eis vermehrte. Während des Chlorierens war der Geruch nach unterchloriger Säure stark wahrzunehmen. Die Abscheidung enthielt jedenfalls noch das Carbonyl, das bei den beiden vorhergehenden Darstellungsmethoden als Kohlendioxyd austrat. Wahrscheinlich liegt Methyl-2-oxy-7-[hydantoino-1′,5′:1,5-hydantoin], vgl. die eingeklammerte Formel der Reihe G, vor. Da der Stoff aber wenig beständig ist, und schon beim Stehen mit der Mutterlauge Kohlendioxyd abzugeben beginnt und sich klebrig zusammenballt, wurde von seiner Untersuchung abgesehen. Vielmehr wurde das Ganze 1 Stunde im Sieden erhalten, wobei die Kohlendioxyd-Abspaltung zu Ende ging; beim Abkühlen mit Eiswasser schied sich jetzt das 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin ab. Ausbeute 0,6 g, ber. 0,88 g. Das Präparat war in Zersetzungspunkt, Krystallform, Löslichkeit und allen übrigen Eigenschaften mit dem beschriebenen gleich.

Oxydation des 1-Carbaminyl-3-methyl-4-oxy-hydantoins.

Ein Gemisch von 1,5 g Kaliumbichromat, 2 ccm konz. Schwefelsäure und 15 ccm Wasser wurde mit 1,5 g des Stoffes $C_5H_7O_4N_3$ $^3/_4$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Durch viermaliges Ausschütteln mit insgesamt 400 ccm Äther wurde 0,4 g *Methylparabansäure* erhalten, die nach Um-

Digitized by Google

krystallisieren bei 153—154° (k. Th.) ohne Zersetzung schmolz. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit reiner Methylparabansäure.

Hiernach ist — zumal unter Berücksichtigung der befriedigenden Ausbeute — zu schließen, daß im Stoffe $C_5H_7O_4N_3$ das Ringsystem der Methylparabansäure enthalten ist.

Reduktion. 0,5 g 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin wurden mit 3 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure $1^1/_2$ bis 2 Stunden im siedenden Wasserbade unter gelegentlicher Zugabe eines Körnchens Phosphoniumjodid erhitzt, bis sich kein Jod mehr abschied. Dann wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand mit entwässertem Alkohol abgeraucht, und die Krystallabscheidung mit Alkohol aus dem Kölbchen gespült und abgesogen. Ausbeute 0,3 g. Umkrystallisieren aus 20 ccm Wasser lieferte einen in derben Blättchen von rhombischem oder sechsseitigem Umrisse krystallisierenden Stoff, der bei etwa 255° (k. Th.) ohne Zersetzung schmolz. Er erwies sich als gleich mit dem im folgenden näher beschriebenen *1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin*, $C_5H_7O_3N_3$, das um 1 Atom Sauerstoff ärmer als unser Ausgangsmaterial ist; ein Gemisch beider wies denselben Schmelzpunkt auf. Aus der alkoholischen Mutterlauge wurde durch Einengen fast 0,2 g *3-Methyl-hydantoin* erhalten.

Versuche zur Herstellung eines Benzoyl-derivates führten weder mit Benzoesäureanhydrid noch mit Benzoylchlorid (Slotta) zu einem reinen Produkte.

Erfolglos blieben auch weitere Versuche, das Hydroxyl unseres Stoffes mit Phenyl-isocyanat oder Methyl-isocyanat in Umsetzung zu bringen.

1-Carbaminyl-3-methyl-5-acetoxy-hydantoin $C_7H_9O_5N_3$
(vgl. die 2. Formel in der Reihe D).

a) *Aus 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin.* Eine Lösung von $1^1/_2$ g in 15 ccm Essigsäureanhydrid wird $^3/_4$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen der gelblichen Lösung kommen 1,2 g, und aus dem eingeengten Filtrate noch 0,2 g. Beim Umkrystallisieren aus 11—12 ccm

Digitized by Google

Essigsäureanhydrid entstehen quadratische oder rechteckige Täfelchen. Schmelzp. 212—215° (k. Th.) unter geringem Aufschäumen zu einer klaren, farblosen Schmelze. Manchmal schmelzen die Quadrate etwas niedriger. Die zweite der im folgenden mitgeteilten Analysen wurde mit einem auf diesem Wege hergestellten Präparate ausgeführt.

b) *Aus 3,9-Dimethyl-4-chlor-5-acetoxy-4,5-dihydro-harnsäure.* Die im Kapitel 2 dieser Abhandlung beschriebene Acetoxylverbindung erleidet mit siedendem Wasser die gleiche Umsetzung wie die Chlor-isoharnsäure und das Dichlorid: es wird 1 Molekel Kohlendioxyd und 1 Molekel Methylamin abgespalten, während das Acetyl bleibt.

10 g Acetoxylverbindung $C_9H_{11}O_5N_4Cl$, die durch längeres Stehen im Vakuumexsiccator neben Kaliumhydroxyd möglichst von Essigsäure befreit ist, wird mit 50 ccm siedendem Wasser übergossen. Dabei setzt eine lebhafte Gasentwicklung ein, die vorwiegend aus Kohlendioxyd besteht, aber kleine Mengen eines brennbaren Gases oder Dampfes enthält, so daß sie angezündet werden kann und kurze Zeit brennt. Die Lösung wird gekocht, bis kein Gas mehr abgegeben wird. Dann wird gekühlt und durch Anreiben der Gefäßwandung eine Krystallabscheidung eingeleitet. Nach 2 stündigem Kühlen mit Eiswasser wird abgesogen. Ausbeute 4,5—5 g. Die Mutterlauge wird im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und Kaliumhydroxyd eingedunstet und die zurückbleibende Schmiere mit Alkohol ausgezogen, wobei noch 0,5 g desselben Stoffes zurückbleibt.

Das alkoholische Filtrat wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade abgeraucht, der Rückstand noch zweimal mit Alkohol in gleicher Weise behandelt, und die zurückbleibende Krystallmasse mit wenig Alkohol und Äther verrieben und abgesogen. Sie wurde aus 40—50 ccm Alkohol umkrystallisiert. So wurde 2,2 g reines *Methylammoniumchlorid* erhalten. Schmelzp. 228°. Für Abgabe einer Molekel Methylamin berechnet sich 2,3 g.

Bei einem weiteren Versuche wurde die Menge des abgespaltenen *Kohlendioxyds* ermittelt. 1,6600 g Acetoxylverbindung wurde in einem Kölbchen mit Wasser gekocht, während kohlendioxyd-freie Luft darüber

Digitized by Google

geleitet wurde. Die das Kölbchen verlassenden Gase wurden zur Feststellung ihres, wie sich zeigte, höchst geringen Wasserstoffgehaltes durch ein glühendes Rohr mit Bleichromat, ein Chlorcalciumrohr und dann durch einen Kaliapparat geleitet. In diesem wurden 0,2701 g Kohlendioxyd zurückgehalten. Für Abgabe einer Molekel CO_2 berechnet sich 0,2518 g. Das nicht wesentliche Plus erklärt sich dadurch, daß etwas kohlenstoffhaltige Dämpfe mitgerissen und im Bleichromatrohre oxydiert worden sind.

Die in der eben beschriebenen Weise erhaltenen Präparate vom Acetylderivate $C_7H_9O_5N_3$ sind nicht rein, da bei dem anhaltenden Kochen mit Wasser schon etwas Verseifung einsetzt. Reine Präparate wurden in folgender Weise erhalten.

Eine Lösung von 5 g Acetoxylverbindung $C_9H_{11}O_5N_4Cl$ in 20 ccm 50-proc. Essigsäure wurde $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde gekocht, wobei Kohlendioxyd entwich. Die Lösung wurde im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und schwach angefeuchtetem Kaliumhydroxyd eingedunstet und so möglichst von Essigsäure befreit. Der Rückstand wurde mit Alkohol abgeraucht, dann mit Alkohol verrieben und abgesogen. Ausbeute 2,0—2,5 g. Umkrystallisieren aus 25 g 50-proc. Essigsäure lieferte kleine, derbe, oft miteinander verwachsene Täfelchen von meist quadratischem oder rechteckigem Umrisse. Schmelzp. 212—215° (k. Th.) zu klarer Schmelze nach sehr geringem Aufschäumen.

0,1282 g Subst.: 0,1840 g CO_2, 0,0506 g H_2O. — 0,1436 g Subst.: 24,8 ccm N (18°, 756 mm). — 0,1040 g Subst.: 0,1498 g CO_2, 0,0390 g H_2O (Slotta). — 0,1463 g Subst.: 25,6 ccm N (20°, 757 mm).

$C_7H_9O_5N_3$	Ber.	C 39,1	H 4,2	N 19,5
	Gef.	„ 39,1, 39,3	„ 4,4, 4,2	„ 19,8, 19,9.

Der Stoff löst sich recht leicht in Eisessig; wenig in Wasser (Löslichkeit etwa 3), Essigester; noch weniger in Alkohol; kaum in Chloroform, Benzol, Äther, Petroläther.

Verseifung der Acetylverbindung $C_7H_9O_5N_3$. Da Laugen einen weitgehenden Abbau verursachen, wurde mit Schwefelsäure verseift. 3 g wurden mit 6 ccm konz. Schwefelsäure $^1/_2$ Stunde im siedenden Wasserbade erhitzt. Die gelbe Lösung wurde mit Eis gekühlt und mit 25 ccm Eiswasser verdünnt. Nach 2 Stunden Kühlens wurden 1,5 g Krystalle abgesogen. Sie wurden aus Wasser umkrystallisiert und

Digitized by Google

erwiesen sich als 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin $C_5H_7O_4N_3$. Die abgespaltene Essigsäure wurde aus dem Filtrate bei Unterdruck abdestilliert und durch Kakodylreaktion nachgewiesen.

Oxydation der Acetylverbindung $C_7H_9O_5N_3$. 2 g wurden mit einer Lösung von 2 g Kaliumbichromat, 3 ccm konz. Schwefelsäure und 20 ccm Wasser $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Die dunkelgrüne Lösung wurde mehrfach mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand des Ätherauszuges wurde aus wenig Wasser umkrystallisiert, wobei 0,5 g *Methyl-parabansäure* erhalten wurde, die an ihren Eigenschaften, ihrem Schmelzpunkte und dem Schmelzpunkte eines Gemisches mit einem Vergleichspräparate erkannt wurde.

Reduktion der Acetoxylverbindung $C_7H_9O_5N_3$. Die Reduktion mit Jodwasserstoff verlief ebenso wie beim 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin. Aus 0,5 g wurden 0,2 bis 0,3 g *1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin* erhalten; die kleine Menge 3-Methyl-hydantoin, die wahrscheinlich in der Mutterlauge enthalten war, wurde nicht herausgearbeitet.

In fast quantitativer Ausbeute wurde 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin erhalten, als in Eisessiglösung reduziert wurde. 1 g des Stoffes $C_7H_9O_5N_3$ wurde mit 10 ccm einer starken Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig $1^1/_2$ Stunde im Wasserbade erhitzt, und nach Zugabe von weiteren 5 ccm der Jodwasserstofflösung noch $^1/_2$ Stunde weiter. Nun wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade abdestilliert, der Rückstand in gleicher Weise mit Alkohol abgeraucht und mit etwas Wasser und Phosphoniumjodid von elementarem Jod befreit. Es wurde nochmals bei Unterdruck eingedampft, und der Rückstand mit Alkohol aus dem Kölbchen gespült und abgesogen. Umkrystallisieren aus Eisessig lieferte 0,6 g *1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin.* Schmelzp. 255° (k. Th.) ohne Zersetzungspunkt.

Nitroderivat des 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoins (Formel 10).

1,5 g 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin wurde mit 8 ccm rauchender Salpetersäure 15 Minuten auf dem

Digitized by Google

Wasserbade erhitzt. Die Lösung wurde in einer Abdampfschale auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand noch einmal mit etwas Wasser abgedampft, und der nun verbleibende Rückstand mit wenig Alkohol verrieben. Durch Absaugen wurde 1,2 g Rohprodukt erhalten. Es wurde aus Wasser umkrystallisiert: kleine Prismen mit schiefer Endfläche oder Dach. Schmelzp. 180° (k. Th.) nach vorhergehendem schwachem Sintern.

0,0970 g Subst.: 21,8 ccm N (14°, 745 mm).

$C_5H_6O_6N_4$ Ber. N 25,7 Gef. N 25,9.

Der Stoff löste sich sehr leicht in Eisessig; leicht in Wasser (Löslichkeit etwa 12); weniger in Alkohol, Aceton, Essigester, Chloroform; noch weniger in Benzol, Äther, Petroläther.

Da in gleicher Weise ein entsprechendes Nitrierungsprodukt aus dem hydroxylfreien 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin zu erhalten ist, ist zu schließen, daß die Nitrogruppe an dem Stickstoffatome der Seitenkette ihren Platz hat; daß also kein Salpetersäureester vorliegt.

Reduktion des Nitrierungsproduktes. Die Reduktion ergab recht glatt *3-Methyl-hydantoin.* 0,5 g wurden in üblicher Weise mit 3 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure reduziert, was 1 Stunde in Anspruch nahm. Ausbeute 0,2—0,3 g.

Auch aus dieser Erfahrung, daß die Nitroverbindung sich leichter reduzieren läßt als der nicht nitrierte Stoff, ist auf die Stellung der Nitrogruppe zu schließen: sie muß in der Seitenkette ihren Platz haben und diese zur Abspaltung geeigneter machen.

6. Abbau des 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoins (vgl. Formelreihe E).

Es gelang, das 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin in *ω-Methylbiuret* und *Glyoxylsäure* zu spalten und dadurch, wie in der Einleitung auseinandergesetzt ist, aufzuklären.

Hierzu wurden je 6 g reines[1]), gepulvertes Präparat in einem Erlenmeyerkolben mit 170 ccm klarer, bei Zimmertemperatur gesättigter Bariumhydroxyd-Lösung übergossen.

[1]) Enthielten die Präparate noch Dimethyl-isoharnsäure oder dergleichen, so entstand mit Bariumhydroxyd etwas Bariumcarbonat, und Methylamin wurde frei.

Digitized by Google

Zunächst entstand ein voluminöser Niederschlag eines Bariumsalzes, dessen Säure wohl einfach durch hydrolytische Aufspaltung des Stoffes $C_5H_7O_4N_3$ zwischen dem das Methyl tragenden Stickstoff und dem der Kohlenstoffkette angehörenden, benachbarten Carbonyl entstanden ist. Aber bald wandelte sich der Niederschlag in ein schweres, weißes Pulver um. Nach 15 stündigem Stehen im verschlossenen Kolben wurde abgesogen und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 4,6 g. Das Bariumsalz löste sich in Essigsäure nicht und gab mit ihr keine Gasentwicklung, war also frei von Carbonaten. Über die Untersuchung des Filtrates wird weiter unten gehandelt.

3 g des *Bariumsalzes* wurden mit 150 ccm heißem Wasser übergossen und durch Zugabe von Salzsäure gelöst. Aus dieser Lösung wurde das Barium mit der eben ausreichenden Menge Schwefelsäure niedergeschlagen, das Filtrat bei Unterdruck auf dem Wasserbade auf etwa 40 ccm eingekocht und dann im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure völlig eingedunstet. Dabei schieden sich flache, derbe Prismen mit Doma ab. Ausbeute 0,6 g. Der Stoff erwies sich als *Oxalsäure.* Das Rohprodukt wurde aus wenig Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt des Dihydrats bei etwa 100°; das entwässerte Präparat zersetzte sich bei 194° unter Aufschäumen, ebenso wie sein Gemisch mit reiner entwässerter Oxalsäure. Auch eine Analyse und Krystallwasserbestimmung wurden ausgeführt, von deren Wiedergabe hier abgesehen sei.

Oxalsäure ist aber nicht das erste Produkt der Spaltung. Dafür spricht schon die Ausbeute. In Gestalt des Bariumsalzes wurde nämlich $^1/_2$ Mol. Oxalsäure aus 1 Mol. des Stoffes $C_5H_7O_4N_3$ erhalten, nämlich aus 6 g: 4,6 g BaC_2O_4, H_2O, während sich für $^1/_2$ Mol. 4,2 g berechnen. Nahe lag der Gedanke, daß sich *Glyoxylsäure* abspalte, die sich dann mit Basen bei Zimmertemperatur in bekannter Weise zu Oxalsäure und Glykolsäure umsetzt.[1]) In der Tat gelang der Nachweis von Glyoxylsäure. Zu diesem Zwecke wurde 1 g

[1]) Vgl. dazu W. Traube, B. 42, 3295 (1909).

Digitized by Google

$C_5H_7O_4N_3$ bei Zimmertemperatur mit 10 ccm n-Natronlauge übergossen. Nach 2—3 Stunden wurde auf das Doppelte verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und mit einer salzsauren Lösung von 1 g Phenylhydrazin versetzt. Beim Anreiben der Gefäßwandung kamen bald gelbe, zu Büscheln vereinigte Krystallnadeln. Die Abscheidung wurde nach $1^1/_2$ Stunden abgesogen und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 0,5 g. Sie wurde aus siedendem Wasser unter Zugabe von etwas Tierkohle umkrystallisiert. Schön gelbe Prismen mit dachförmigem Ende. Zersetzungsp. 145° unter Zersetzung und Rotbraunfärbung. E. Fischer gab den Zersetzungsp. 137° für das Phenylhydrazon der Glyoxylsäure an[1]); ebenso Elbers.[2])

0,1405 g Subst.: 21,2 ccm N (15°, 753 mm).

$C_8H_8O_2N_2$ Ber. N 17,1 Gef. N 17,5.

Zum Vergleiche wurde Glyoxylsäure-phenylhydrazon aus Dichloressigsäure und Phenylhydrazin hergestellt.[3]) Es zeigte dieselben Eigenschaften wie unser Präparat. Beide lösten sich außerordentlich leicht, schon bei Zimmertemperatur in Alkohol, Äther, Aceton; in siedendem Wasser lösten sie sich mit der Löslichkeit 1. Natronlauge nahm sie leicht auf und ließ sie beim Ansäuern wieder ausfallen. Aus alkoholischer Lösung konnten sie mit Wasser niedergeschlagen werden.

Aufarbeitung des Filtrates vom Bariumoxalate auf ω-Methyl-biuret. Das Filtrat wurde mit Salzsäure angesäuert und auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde zerrieben und mehrfach mit entwässertem Alkohol — insgesamt 200—300 ccm — ausgekocht. Die Filtrate wurden eingedampft, und der Rückstand mit etwa 4 ccm Wasser verrieben. Es kam eine krystallinische Ausscheidung. Sie wurde nach 1—2 Stunden abgesogen und mit etwas Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 3 g; aus der Mutterlauge konnte noch etwa 0,3 g erhalten werden. Ber. 4,0 g *Methylbiuret.* Das Rohprodukt ließ sich bequem aus wenig siedendem Wasser umkrystallisieren; dabei wurden gut ausgebildete, farblose Prismen mit Doma erhalten. Schmelzp. 169° (k. Th.) ohne Zersetzung.

[1]) E. Fischer, B. 17, 578 (1884).

[2]) A. Elbers, A. 227, 353 (1885).

[3]) M. Busch u. E. Meussdörffer, J. pr. (N. F.) 75, 133 (1907).

Digitized by Google

Der Stoff löste sich sehr leicht in siedendem Wasser (Löslichkeit etwa 23); ziemlich leicht in Eisessig; etwas weniger in Alkohol, Aceton, Pyridin; wenig in Essigester, Chloroform, Benzol; kaum in Äther, Petroläther. Er zeigte die Biuretreaktion schwach und reagierte nicht mit Diazomethan. Die Analyse entsprach der eines Methylbiurets.

0,1076 g Subst.: 0,1209 g CO_2, 0,0608 g H_2O. — 0,1465 g Subst.: 45,5 ccm N (13°, 753 mm). — 0,1473 g Subst.: 45,9 ccm N (14°, 755 mm). — 0,1141 g Subst.: 36,6 ccm N (21°, 754 mm).

$C_3H_7O_2N_3$	Ber. C 30,7	H 6,0	N 35,9	
	Gef. „ 30,6	„ 6,3	„ 36,3, 36,4, 36,2.	

Unser Präparat erwies sich als gleich mit einem *ω-Methyl-biuret*, das zur Zeit unserer Untersuchung noch nicht bekannt war, und das wir synthetisch aus Allophansäureester und Methylamin bereiteten. Diese Umsetzung und das ω-Methyl-biuret wurde in der Folgezeit von Herrn Dr. Jeltsch näher untersucht und beschrieben.[1])

7. Abbau der 3,9-Dimethyl-*Δ*-5,7-isoharnsäure.

Bei Beschreibung der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure wurde angegeben, daß sie durch Mineralsäuren angegriffen wird. Zum Studium dieser Umsetzung wählten wir Salzsäure und erhielten über ein Zwischenprodukt, das als Methyl-2-[hydantoino-1′,5′: 1,5-hydantoin] aufgeklärt wurde, einen Stoff, der sich als *1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin* $C_5H_7O_3N_3$ erwies, und der in naher Beziehung zu den eben beschriebenen, um einen Sauerstoff reicheren 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxyhydantoin $C_5H_7O_4N_3$ steht.

Methyl-2-[hydantoino-1′,5′: 1,5-hydantoin] (Formel 12).

1 g 3,9-Dimethyl-isoharnsäure löste sich bei Zimmertemperatur in 10 ccm drittelkonz. Salzsäure bei kurzem Stehen. Später schieden sich Krystalle eines Umsetzungsproduktes aus. Prismen mit gerader Endfläche oder Doma. Nach 12 Stunden wurde abgesogen und mit etwas Wasser, Alkohol, Äther ausgewaschen. Ausbeute etwa 0,7 g. Aus dem Filtrate konnte durch Eindunsten im Exsiccator, zweimaliges Abrauchen mit Alkohol und Aufnehmen des Rückstandes mit Alkohol noch ein wenig desselben Stoffes er-

[1]) H. Biltz u. A. Jeltsch, B. 56, 1918 (1923).

Digitized by Google

halten werden. Die Mutterlauge hiervon gab bei völligem Eindampfen 0,26 g *salzsaures Methylamin.* Für Abspaltung einer Molekel Methylamin berechnet sich 0,28 g. Es wurde an der Krystallform seines platinchlorwasserstoffsauren Salzes und an seinem Geruche erkannt.

Der neue Stoff wurde aus Alkohol, in dem er sich nicht gerade reichlich löst, umkrystallisiert.

0,1465 g Subst.: 0,2111 g CO_2, 0,0402 g H_2O. — 0,1018 g Subst.: 21,2 ccm N (16°, 750 mm). — 0,1347 g Subst.: 28,2 ccm N (18°, 752 mm).

$C_6H_5O_4N_3$	Ber. C 39,3	H 2,8	N 23,0
	Gef. „ 39,3	„ 3,1	„ 23,9, 23,7.

Der etwas zu hohe Stickstoffgehalt, den namentlich die erste Analyse aufwies, erklärt sich wohl daraus, daß das Präparat etwas Kohlendioxyd verloren hatte, was es — wie im folgenden gezeigt wird — leicht tut.

Der neue Stoff löste sich in siedendem Wasser, allerdings unter beginnender Abgabe von Kohlendioxyd, mit der ungefähren Löslichkeit 5,5—6; weniger in Alkohol (Löslichkeit etwa 1—1,5), Aceton, Eisessig; wenig in Essigester; kaum in Chloroform, Benzol, Äther, Petroläther. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen wurde von etwa 240° ab Sintern beobachtet; bei 262° (k. Th.) fand Aufschäumen statt. Silberammoniaksalz-Lösung wirkte oxydierend. Gesättigte Bariumhydroxyd-Lösung gab sofort einen Niederschlag, anscheinend ein Bariumsalz.

Die wäßrige Lösung reagiert neutral. Beim Lösen in Natronlauge und Zurücktitrieren mit Oxalsäurelösung unter Verwendung von Phenolphtalein verbrauchten aber 0,2062 g: 18,7 ccm $^n/_{10}$-Lauge. Unter der Annahme, daß ein Anhydrostoff einer zweibasischen Säure (Formel 17) vorliegt, würde sich hieraus ein Molgewicht für das Ausgangsmaterial von 220 berechnen, während der Formel $C_6H_5O_4N_3$ die Molgröße 183 entspricht. Wiederholungen dieser Titration, die von Herrn Dr. Slotta herrühren, ergaben die Werte 197 und 170.

Ebenso wie durch Salzsäure, wird 3,9-Dimethyl-isoharnsäure auch durch 2 n-Schwefelsäure, 2 n-Salpetersäure und Überchlorsäure zersetzt. In allen Fällen bildet sich derselbe Stoff $C_6H_5O_4N_3$. Bei Verwendung von Überchlorsäure genügt sehr wenig zum Lösen; beim Verdünnen mit Alkohol auf das Doppelte erfolgt Abscheidung eines Rohproduktes, das nach Umkrystallisieren sich bei 262° (k. Th.) zersetzte und 22,5 Proc. Stickstoff enthielt.

Digitized by Google

Überführung in 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin. 2 g Methyl-[hydantoino-1′,5′:1,5-hydantoin] wurde mit 10 g Perhydrol auf dem Wasserbade erhitzt. Der Abdampfungsrückstand wurde aus Alkohol krystallisiert. Ausbeute 0,4 g. Das Präparat zeigte die oben beschriebenen Schmelzerscheinungen des *1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoins*, die zwar nicht sehr scharf sind, aber bei einem gleichzeitigen Vergleiche beider Präparate die Identität erwiesen.

0,0726 g Subst.: 0,0849 g CO_2, 0,0359 g H_2O. — 0,1143 g Subst.: 24,6 ccm N (16°, 748 mm).

$C_5H_7O_4N_3$	Ber. C 34,7	H 4,1	N 24,3
	Gef. „ 31,9	„ 5,5	„ 24,6.

Die Abweichungen in C und H finden in der geringen Menge Stoff, die zur Analyse genommen war, ihre Erklärung.

Interessant ist die Oxydation des Hydantoinsystems zum 5-Oxy-hydantoinsystem, die durch die Bindungslücke, die beim Heraustreten von CO entsteht, ihre Erklärung findet.

Dimethyl-2,5-[enol-hydantoino-1′,5′: 1,5-hydantoin]-methyläther (Slotta) (Formel 13).

Ätherische Diazomethanlösung wirkt auf Methyl-2-[hydantoino-1′,5′:1,5-hydantoin] lebhaft ein. Methylierungsdauer: mehrere Tage. Aus Methylalkohol oder Essigester kamen Krystalle, die unscharf bei etwa 200° (k. Th.) ohne Zersetzung schmolzen und 20,5 und 20,7 Proc. N enthielten. Da sich für die Aufnahme *eines* Methyls 21,3 Proc. N berechnet, wurde geschlossen, daß die Methylierung über die Aufnahme von 1-Methyl fortschreitet, daß das zweite Methyl aber sehr langsam aufgenommen wird.

Nun wurde die Einwirkung von Diazomethan auf 10 Tage und mehr ausgedehnt. Aus 2 g Ausgangsstoff wurde nach Umkrystallisieren aus 160 ccm Essigester 1,75 g Methylierungsprodukt erhalten, das bei 198—200° (k. Th.) ohne sichtbare Zersetzung schmolz. Daß aber beim Schmelzen doch eine Umsetzung eingetreten war, zeigte eine Wiederholung der Schmelzpunktbestimmung mit derselben Probe: jetzt erfolgte Schmelzen erst bei 232—234° (k. Th.) ohne Zer-

Digitized by Google

setzung. Sternförmig verwachsene, anscheinend vierseitige, flache Prismen mit schräger Endigung. Wenig löslich in den üblichen Lösungsmitteln: besonders wenig in Toluol, Tetrachlorkohlenstoff; kaum in Äther, Petroläther.

Die Analyse lehrte, daß in der Tat zwei Methyle eingetreten sind.

0,1203 g Subst.: 0,2037 g CO_2, 0,0457 g H_2O. — 0,1008 g Subst.: 17,0 ccm N (17°, 755 mm).

$C_8H_9O_4N_3$	Ber. C 45,5	H 4,3	N 19,9
	Gef. „ 46,2	„ 4,3	„ 19,4.

Aus dem Verlaufe der Methylierung konnte schon geschlossen werden, daß beide Methyle in verschiedenartiger Weise gebunden sind. Den Beweis dafür lieferte eine Methoxylbestimmung nach Zeisel mit Jodwasserstoffsäure der Dichte 1,5 und einer Kochdauer von 1 Stunde.

0,1098 g Subst.: 0,1941 g AgJ.

$C_8H_9O_4N_3$	Ber. OCH_3 14,7	Gef. OCH_3 12,8.

Aus dem Rückstande von der Methoxylbestimmung ließ sich nur Methylammoniumjodid herausarbeiten.

Verseifung. Da es nicht gelungen war, das durch Verseifung des Methoxyls entstandene Produkt bei der Spaltung mit Jodwasserstoff zu erhalten, wurde eine mildere Verseifung mit Salzsäure versucht. Proben wurden mit der 20 fachen Menge konz. Salzsäure langsam auf dem Wasserbade eingedunstet, und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Mehrfach wurde dabei der im folgenden Absatze beschriebene Stoff vom Schmelzp. 233—234° (k. Th.) in sehr geringer Ausbeute erhalten, der vielleicht als *Methyläther der Enolform von 1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoins* (Formel 14) aufzufassen ist. Einmal entstand bei schnellem Abrauchen *1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin* vom Schmelzp. 128—130° (Formel 15), dessen Synthese in der folgenden Abhandlung beschrieben ist.

Schließlich wurde bei zwei Versuchen das erstrebte Ziel erreicht, ohne daß die Versuchsbedingungen wesentlich geändert wären. Aus je 0,5 g wurden 0,15 g und nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol 0,1 g eines Stoffes erhalten, der bei 272° (k. Th.) ohne Zersetzung schmolz. Spitze Nadeln, mäßig löslich in Alkohol, Essigester; nicht in Äther.

Die mit geringen Stoffmengen in üblicher Weise ausgeführten Analysen ergaben ausreichend stimmende Werte für die hydrolytische Abspaltung eines Methyls.

Digitized by Google

0,0559 g Subst.: 0,0896 g CO_2, 0,0218 g H_2O. — 0,0430 g Subst.: 8,3 ccm N (23°, 748 mm, 50-proc. KOH).

$C_7H_7O_4N_3$	Ber. C 42,6	H 3,6	N 21,3
	Gef. „ 43,7	„ 4,4	„ 21,8.

Demnach liegt Dimethyl-2,5-[hydantoino-1′,5′: 1,5-hydantoin] vor.

Zur Aufklärung der *Veränderung, die bei der Schmelzpunktbestimmung des Methylierungsproduktes aufgefallen war*, reichte unser Material nicht aus. Möglich ist, daß dabei *enol-1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin-methyläther* entsteht, vgl. die Einleitung. Bei einem in etwas größerem Maßstabe angestellten Versuche wurde ermittelt, daß der neue Stoff als dünnwandige, ausgezackte Blättchen sublimiert. Schmelzpunkt scharf 232—233° (k. Th.) ohne Zersetzung. Eine Analyse ergab 45,7 Proc. C und 20,6 Proc. N, während sich für $C_7H_{11}O_3N_3$ 45,4 Proc. C und 22,7 Proc. N berechnen. Anscheinend derselbe Stoff entstand, als 0,5 g Trimethylverbindung der Formel 13 in 10 ccm Wasser 6 Stunden unter Rückfluß gekocht wurden. Der beim Eindampfen bleibende und — als Zeichen weitergehender Zersetzung — nach Methylamin riechende Rückstand sonderte 0,1 g Krystalle ab, die nach sorgfältigem Umkrystallisieren aus Essigester von 210° an sinterten und bei 233° schmolzen. Ebenso schmolz ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate.

Zur *quantitativen Verfolgung der hydrolytischen Spaltung* wurden die aus einer kochenden wäßrigen Lösung des Dimethyl-methyläthers der Formel 13 abgegebenen Mengen Kohlendioxyd und Methylamin von Zeit zu Zeit gemessen.

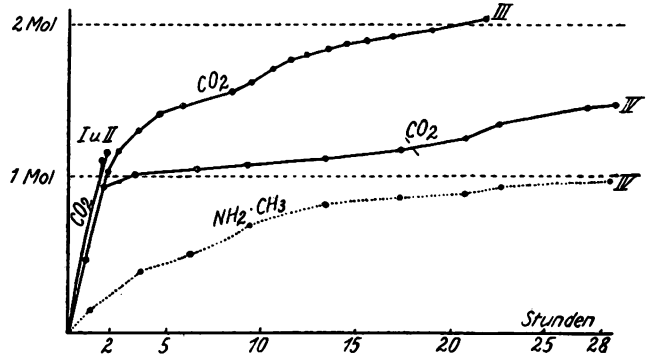
Bei den Versuchen kochte die wäßrige Lösung von 0,3—0,5 g in einem Erlenmeyerkölbchen, das mit einem kleinen Rückflußkühler versehen war. Durch ein bis über die Oberfläche der siedenden Lösung reichendes, eng ausgezogenes Glasrohr wurde Luft, die mit konz. Schwefelsäure und Natronkalk gereinigt war, langsam geleitet. Die den Kühler verlassende Luft wurde mit Chlorcalcium entwässert und ging dann zur Aufnahme abgegebenen Methylamins durch eine kleine, stark wirkende Waschflasche mit konz. Schwefelsäure und dann zur Aufnahme von CO_2 durch einen Kaliapparat. Die zuletzt erwähnten beiden Absorptionsapparate wurden von Zeit zu Zeit abgenommen und gewogen, während das Chlorcalciumrohr durch einen Glashahn verschlossen war, um Verluste zu vermeiden.

Die Ergebnisse von 4 Versuchen sind als Kurven wiedergegeben. Bei allen Versuchen zeigt sich übereinstimmend in den ersten zwei Stunden Kochdauer ein steiler Anstieg der CO_2-Kurve; etwa 1 Mol. CO_2 wird abgegeben. Versuch III, der auf 22 Stunden Kochdauer ausgedehnt wurde, lehrt, daß das zweite Mol. viel langsamer austritt.

Digitized by Google

Besonders interessant ist Versuch IV, bei dem das zweite Mol. CO_2 — aus irgendeinem Grunde, über den wir nichts aussagen können — besonders langsam austrat. Nebenher geht eine langsame Abgabe von Methylamin, die deutlich mit einem Mol. beendet ist.

Hieraus schließen wir, daß der Dimethyl-2,5-[*enol*-hydantoino-1′,5′: 1,5-hydantoin]-methyläther zunächst unter Abgabe eines CO_2 in den *enol-1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin-methyläther* (Formel 14) übergeht, der alsbald zu *1-Methyl-carbaminyl-3-methyl-hydantoin* (Formel 15) verseift wird. Langsam setzt dann ein Abbau des Methylcarbaminylrestes ein, der als Kohlendioxyd und Methylamin nachgewiesen wurde; und als Endprodukt bildet sich *3-Methyl-hydantoin* (Formel 16).



Abspaltung von CO_2 und $NH_2.CH_3$ aus Dimethyl-2,5-[enol-hydantoino-1′,5′:1,5-hydantoin]-methyläther.

Die wäßrige Lösung von Versuch II, bei dem die Kochdauer nur 2 Stunden betrug, wurde aufgearbeitet. Sie wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand zur völligen Entwässerung mit entwässertem Alkohol abgeraucht, und der nunmehrige Rückstand aus entwässertem Alkohol umkrystallisiert. Es krystallisierte langsam ein wenig *1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin* (Formel 15) aus, das ebenso wie ein Gemisch mit einem synthetischen Vergleichspräparate scharf bei 128—130° (k. Th.) schmolz. Ebenso war das Ergebnis bei einem Versuche mit 0,35 g Dimethylmethyläther-Verbindung, dessen Lösung in 23 ccm Wasser 1¾ Stunde gekocht wurde. Auch hier war die Ausbeute gering, was verständlich ist, da neben dem Methylcarba-

Digitized by Google

minyl-methylhydantoin auch Produkte einer weitergehenden Hydrolyse, und sicher auch noch die ihm in der Spaltungsreihe vorhergehende Methoxylverbindung vorhanden sind, und ihre Trennung verlustreich ist. Das Produkt wurde durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol, Aceton, Wasser gereinigt.

1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin $C_5H_7O_3N_3$ (Formel 9).

Das eben ausführlich beschriebene Methyl-2-[hydantoino-1′,5′: 1,5-hydantoin] $C_6H_5O_4N_3$ verliert beim längeren Kochen seiner wäßrigen Lösung 1 Mol. Kohlendioxyd, während 1 Mol. Wasser aufgenommen wird:

$$C_6H_5O_4N_3 + H_2O = C_5H_7O_3N_3 + CO_2.$$

Der gleiche Stoff $C_5H_7O_3N_3$ konnte unmittelbar aus 3,9-Dimethyl-isoharnsäure erhalten werden; und schließlich auch durch Reduktion aus dem oben beschriebenen 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin $C_5H_7O_4N_3$, wobei ein Sauerstoffatom austritt. Er erwies sich als *1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin.* Seine Synthese, die diese Formel beweist, ist in der folgenden Abhandlung beschrieben.

a) *Aus Methyl-2-[hydantoino-1′,5′: 1,5-hydantoin]* $C_6H_5O_4N_3$. Eine Lösung von 2,2 g in 150 ccm Wasser wurde $2^1/_2$ Stdn. in lebhaftem Kochen erhalten. Dabei entwich reichlich Kohlendioxyd, das mit Bariumhydroxyd-Lösung leicht nachzuweisen war. Durch Einengen auf etwa 50 ccm und späteres Einengen der Mutterlauge wurden insgesamt 1,4 g des neuen Stoffes erhalten, der nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser rein war. Kryställchen von rhombischem oder sechsseitigem Umrisse. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen wurde von etwa 220° ab leichtes Sintern beobachtet. Schmelzp. 250° (k. Th.) ohne Zersetzung. Wie Herr Dr. Slotta später fand, kann der Schmelzpunkt solcher Präparate durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade auf 258—260° erhöht werden, wobei ersichtlich eine durch Umkrystallisieren nicht entfernbare Verunreinigung zerstört wird. Gemische der bei 250° und der bei 258—260° schmelzenden Proben schmolzen ohne Herabsetzung des Schmelzpunktes.

0,1025 g Subst.: 0,1453 g CO_2, 0,0397 g H_2O. — 0,1124 g Subst.: 26,4 ccm N (17°, 749 mm). — 0,1286 g Subst.: 30,4 ccm N (15°, 741 mm).

Digitized by Google

$C_5H_7O_3N_3$	Ber. C 38,2	H 4,5	N 26,8	
	Gef. „ 38,7	„ 4,3	„ 26,8, 26,9.	

Die letzte N-Bestimmung rührt von einem aus Essigsäureanhydrid umkrystallisierten Präparate her.

Der Stoff löst sich in siedendem Eisessig oder Essigsäureanhydrid ziemlich leicht und ohne Veränderung. In siedendem Wasser betrug die Löslichkeit etwa 1,4; noch etwas weniger löste er sich in Alkohol, Aceton, Essigester; wenig in Chloroform, Benzol, Äther, Petroläther. Er ist ohne Zersetzung destillierbar. Er gab nicht die Murexidreaktion. Auch mit ätherischer *Diazomethanlösung* setzte er sich nicht um, woraus folgt, daß Diazomethan bei dem Methyl-2-[hydantoino-1′,5′: 1,5-hydantoin] an Stellen angreift, die durch das als Kohlendioxyd leicht abspaltbare CO reaktionsfähig gemacht sind.

Nachdem gefunden war, daß die methylierende Wirkung des Diazomethans durch Zugabe von etwas Wasser gesteigert werden kann, hat Fräulein Dr. Heidrich nochmals die Einwirkung des Diazomethans auf Carbaminyl-3-methyl-hydantoin unter diesen Bedingungen geprüft. Zwar setzte auf Zusatz eines Tropfens Wassers lebhafte Stickstoffentwicklung ein; aber Methylierung erfolgte nicht, wie durch genaue Untersuchung und Analyse des Produktes erwiesen wurde: es war unverändert geblieben. Daß Diazomethan in Gegenwart mancher, als Katalysator dienender Stoffe auf Wasser einwirkt — wie offenbar hier — ist schon mehrfach von uns beobachtet worden.

Durch 20 Minuten-währendes Erhitzen mit *Perhydrol* auf dem Wasserbade wurde Carbaminyl-methylhydantoin nicht oxydiert, vielmehr beim Abkühlen unverändert zurückerhalten. Auch bei halbstündigem Erhitzen mit 2 n-Salpetersäure auf dem Wasserbade fand keine Oxydation statt. Rote rauchende Salpetersäure nitrierte. Einstündiges Kochen seiner Lösung in *Essigsäureanhydrid* veränderte ihn im Gegensatze zu seiner Hydroxylverbindung $C_5H_7O_4N_3$ ebenfalls nicht. Auch nicht *Salpetrigsäureanhydrid*: so nicht, als ein Gemisch von Stickoxyd und Stickstoffdioxyd während $^1/_2$ Stunde durch eine Lösung von 0,5 g in 50 ccm Wasser geleitet wurde; auch nicht, als die Gase durch die siedende Lösung während $^3/_4$ Stunde geleitet wurden. Es wurde 0,45 g unverändert zurückerhalten. Ebensowenig wirkte Natrium-

Digitized by Google

nitrit in angesäuerter wäßriger Lösung. Es liegt also ein auffallend beständiger Stoff vor.

b) Es ist einleuchtend, daß der gleiche Stoff *unmittelbar aus 3,9-Dimethyl-isoharnsäure* erhalten werden kann, wenn bei der Einwirkung von Säure gekocht wird. So bekamen wir ihn aus der Isoharnsäure bei mehrstündigem Kochen mit der zehnfachen Menge 2 n-Salzsäure recht bequem.

c) *Aus 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin durch Reduktion.* 2 g werden mit 7—8 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure und einigen Tropfen Wasser $2^1/_2$ Stunden im Wasserbade erhitzt. Gelegentlich wird umgeschüttelt, und frei gewordenes Jod durch ein Kryställchen Phosphoniumjodid gebunden. Wenn kein Jod mehr frei wird, wird mit 20 ccm Wasser verdünnt und nach 3 Stunden abgesogen. Ausbeute 1,2—1,3 g. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser liegt der Schmelzpunkt bei 258—260° (k. Th.) ohne Zersetzung, aber nach vorhergehendem, gelindem Sintern. Die Mutterlauge des Rohproduktes enthält etwas *3-Methyl-hydantoin*, das durch Eindampfen bei Unterdruck auf dem Wasserbade, Abrauchen mit Alkohol und Verreiben des Rückstandes mit wenig Alkohol herausgearbeitet werden kann.

Nach unseren Erfahrungen führt dies Verfahren — abgesehen von der Synthese — am bequemsten zum Stoffe $C_5H_7O_3N_3$, zumal größere Mengen auf einmal reduziert werden können. So erhielten wir aus 6 g und 22 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure 3,7 g Ausbeute (ber. 5,4 g).

Versuche, die Ausbeute durch Milderung der Reduktionsbedingungen zu verbessern, führten nicht zum Ziele. Als wir auf 2 g 1-Carbaminyl-3-methyl-5-oxy-hydantoin 7 ccm rauchende Jodwasserstoffsäure und 3 ccm Wasser anwendeten, dauerte die Umsetzung länger, ohne daß die Ausbeute besser wurde. Bei Verwendung einer Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig oder von siedendem Eisessig mit Zinkstaub erfolgte auch bei $1^1/_2$ stündigem Kochen keine Reduktion: das Ausgangsmaterial wurde unverändert zurückerhalten.

Oxydation zu Methyl-parabansäure. Wie schon bemerkt, leistet Carbaminyl-methylhydantoin großen Widerstand gegen Oxydationsmittel. Auch durch das kochende, übliche Oxydationsgemisch (1 g $K_2Cr_2O_7$, 2 ccm konz. H_2SO_4, 12 ccm H_2O auf 0,6 g) wurde es nicht verändert, ja auch die Farbe

Digitized by Google

der Lösung änderte sich kaum; Steigerung der Schwefelsäurekonzentration auf 40 Proc. und Erhöhung der Kochdauer auf 2 Stunden veränderte das Bild ebensowenig. Erst als 1 g mit 12 ccm Eisessig und 1 g Chromsäureanhydrid 2—3 Stunden im Kochen erhalten wurde, gelang die Oxydation. Die Lösung wurde im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure und schwach befeuchtetem Kali eingedunstet, und der Rückstand zweimal mit Alkohol auf dem Wasserbade abgeraucht. Die nun verbleibende Masse wurde mit wenig Wasser aufgenommen und dreimal, zusammen mit 120 ccm Äther, ausgeschüttelt. Aus den ätherischen Auszügen wurde 0,6 g *Methyl-parabansäure* erhalten, die ebenso wie ihr Gemisch mit reiner Methyl-parabansäure bei 153° bis 154° schmolz.

Reduktion zu 3-Methyl-hydantoin. Auch die Reduktion gelang nur unter besonders eingreifenden Bedingungen, wie schon aus der Bildungsweise c) des Stoffes zu folgern ist. Ein Gemisch von 0,5 g mit 5 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure wurde zunächst $2^1/_2$ Stunden im Wasserbade erhitzt und dann noch $^1/_2$ Stunde über freier Flamme gekocht. Nun wurde auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand mit wenig Alkohol verrieben und nach einiger Zeit abgesogen. Ausbeute 0,3—0,4 g *3-Methyl-hydantoin.* Nach Umkrystallisieren lag der Schmelzpunkt bei 185° (k. Th.); ebenso der Mischschmelzpunkt.

Nitroderivat des 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoins (Formel 11).

1 g 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin wurde mit 5 ccm rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbade abgedampft. Der Rückstand wurde mit 1 ccm Wasser in gleicher Weise abgeraucht und dann mit wenig Wasser verrieben. Nach einiger Zeit wurde abgesogen und mit etwas Alkohol und Äther gewaschen. Unter Verarbeitung der Mutterlauge wurde eine Ausbeute von 0,95 g erhalten. Umkrystallisiert wurde aus 22 ccm Wasser. Dünne, glänzende Blättchen von sechsseitigem Umrisse. Sintern von 140° an; Schmelzpunkt 170° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0,1029 g Subst.: 0,1178 g CO_2, 0,0324 g H_2O. — 0,1029 g Subst.: 25,2 ccm N (14°, 745 mm).

Digitized by Google

$C_5H_6O_5N_4$	Ber. C 29,7	H 3,0	N 27,7
	Gef. „ 31,2	„ 3,5	„ 28,2.

Der Stoff löste sich reichlich in Eisessig und Wasser (Löslichkeit etwa 5—6); etwas weniger in Alkohol, Aceton, Essigester; wenig in Chloroform, Benzol, Äther; kaum in Petroläther.

Reduktion zu 3-Methyl-hydantoin. Das Nitrierungsprodukt ließ sich wesentlich leichter als das 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin reduzieren. So schon, als wir 0,5 g mit 2,5 g rauchender Jodwasserstoffsäure 1 Stunde im Wasserbade erhitzten und freiwerdendes Jod gelegentlich durch ein Kryställchen Phosphoniumjodid banden. Ausbeute 0,2—0,3 g *3-Methyl-hydantoin.* Schmelzp. 185°. Auch hier lockert also die Nitrierung die Bindung des Carbaminsäure-Restes zum Hydantoin.

Umlagerung des 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoins in ein salzbildendes Isomeres.

1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin verwandelte sich mit Bariumhydroxydlösung in ein Bariumsalz. Nadeln, die häufig zu Büscheln vereinigt waren. Durch 2 n-Salzsäure wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Es war also ein Bariumsalz der Carbaminyl-methyl-hydantoinsäure entstanden. Anders verhielt sich Natronlauge bei längerer Einwirkung: es bildete sich das Natriumsalz eines Isomeren.

Natriumsalz des Isomeren $C_5H_7O_3N_3$. 1 g fein zerriebenes 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin löste sich beim Umschwenken und vorsichtigem, gelindem Anwärmen langsam in 5 ccm 2n-Natronlauge. Nach 2—3 Stunden kamen schöne, domatisch endigende flache Prismen eines Natriumsalzes, die sich beim Stehen an einem kühlen Platze vermehrten. Am nächsten Tage wurde abgesogen und mit wenigen Tropfen Wasser, dann mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 0,5 g. Aus dem Filtrate kam nach Zugabe von 5—10 ccm Alkohol und Kühlen mit Eiswasser noch etwas mehr, aber weniger rein. Das Salz enthielt 2 Mol. Krystallwasser.

0,1624 g Subst.: bei 120—130°: 0,0273 g H_2O, ferner 0,0530 g Na_2SO_4.

$C_5H_6O_3N_3Na, 2H_2O$	Ber. H_2O 16,8	Na 10,7
	Gef. „ 16,8	„ 10,6.

Digitized by Google

Das Salz löste sich sehr leicht in Wasser; wenig in Alkohol, und kaum in Äther. Es zersetzte sich bei etwa 278—280° unter Bräunung. Meist enthalten die so dargestellten Präparate etwas Natriumcarbonat, das sich durch Abgabe von CO_2 beim Mischen mit Säuren bemerkbar machte. Auch bleibt es beim Umkrystallisieren des Salzes aus Alkohol zurück.

Der isomere Stoff $C_5H_7O_3N_3$. 1 g des eben beschriebenen Natriumsalzes wurde mit 5 ccm 2 n-Salzsäure übergossen. Nach 1 Stunde wurde abgesogen und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Aus der Mutterlauge konnte durch Eindampfen und Ausziehen mit Alkohol ein wenig 3-Methyl-hydantoin erhalten werden. Ausbeute 0,6 g. Der neue Stoff wurde aus 24 ccm Wasser (Löslichkeit etwa 2,5) umkrystallisiert. Kleine rhombische Blättchen, deren spitze Ecken manchmal durch eine weitere Fläche abgeschnitten waren. Leichtes Sintern von 245° ab; Schmelzp. 255° (k.Th.) unter Zersetzung und Bräunung. Ein Gemisch mit dem ursprünglichen 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin zeigte starke Schmelzpunkts-Erniedrigung, z.B. 40°.

0,1207 g Subst.: 29,2 ccm N (23°, 751 mm).

$C_5H_7O_3N_3$ Ber. N 26,8 Gef. N 26,9.

Von dem 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin unterschied sich das neue Isomere außer durch den etwas höheren Schmelzpunkt durch eine etwas größere Löslichkeit in Wasser, und vor allem durch seine Fähigkeit, sich lebhaft mit Diazomethan umzusetzen. Mit Bariumhydroxydlösung ging es bald in ein schwer lösliches, dem oben erwähnten isomeres, in Nadeln krystallisierendes *Bariumsalz* über, das mit Salzsäure unser Isomeres zurückgab.

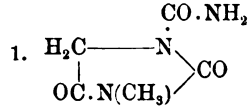
Eine Rückverwandlung des Isomeren in den ursprünglichen Stoff $C_5H_7O_3N_3$ gelang nicht. Keto-Enol-Isomerie, an die wir zunächst dachten, liegt also nicht vor. Wir kochten 0,2 g mit 5 ccm Eisessig 20 Minuten, oder mit konz. Salzsäure 5—10 Minuten, oder fällten eine heiße Lösung von 0,2 g in 5 ccm 2n-Natronlauge mit Salzsäure. In allen Fällen wurde der isomere Stoff $C_5H_7O_3N_3$ zurückerhalten. Über Aufklärung der Isomerie ist in dem folgenden Aufsatze gehandelt.

Digitized by Google

Carbaminylderivate von Hydantoinen und ihre Umlagerung;

von *Heinrich Biltz* und *Dorothea Heidrich.*

Der Abbau der 3,9-Dimethyl-harnsäure, der in der vorhergehenden Abhandlung niedergelegt ist, hatte zu einem Stoffe $C_5H_7O_3N_3$ geführt, für den in ausgedehnter Untersuchung schließlich die Formel eines *1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoins* (Formel 1) sehr wahrscheinlich gemacht war. Da der Weg, der zu ihm führte, über für die Purinchemie



ganz neue und sehr eigenartige Umsetzungen ging, war es erwünscht, die Formel des Endproduktes über jeden Zweifel sicher zu stellen. Das war um so mehr erforderlich, als die am Schlusse der vorhergehenden Abhandlung kurz beschriebene Isomerisation durch diese Formel keine einleuchtende Erklärung zu finden schien. Im folgenden ist durch eine Synthese gezeigt, daß die Formel des 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoins zu Recht besteht; und ist weiterhin die Isomerisation aufgeklärt und ebenfalls durch Synthese bewiesen worden.

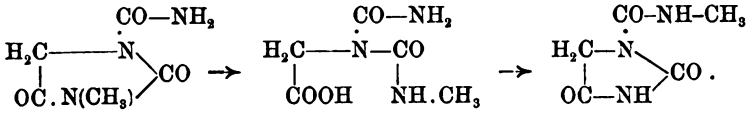
Die erste Aufgabe war einfach. Da im Hydantoin die Stellung 1 für den Eintritt sauerer Substituenten bevorzugt ist, schien es möglich, den Rest der Carbaminsäure in 3-Methyl-hydantoin einzuführen. Es gelang, die Bedingungen zu finden, unter denen Carbaminsäurechlorid eingreift. Und dabei entstand in der Tat unser Abbauprodukt $C_5H_7O_3N_3$, für das nunmehr die obige Formel sichergestellt ist. In gleicher Weise wurde aus 3-Äthyl-hydantoin das entsprechende *1-Carbaminyl-3-äthyl-hydantoin* erhalten. Dagegen war Parabansäure mit zwei saueren NH, ferner 1-Phenyl-hydantoin und 1,3-Dimethyl-hydantoin mit Carbaminsäurechlorid nicht zur Einwirkung zu bringen. Auch

Digitized by Google

wenn an der benachbarten Stelle 5 zwei Substituenten stehen, wie im 5,5-Dimethyl-hydantoin, in 3,5,5-Trimethyl-hydantoin und im 5,5-Diphenyl-hydantoin, auch beim 5-Phenyl-hydantoin (Versuche von Dr. K. Slotta) erfolgte keine Einwirkung; offenbar, weil diese Substituenten den Raum beengen. Auffallenderweise gelang uns die Reaktion auch mit Hydantoin selbst und mit 3-Phenyl-hydantoin nicht; wir nehmen an, daß der hohe Schmelzpunkt daran Schuld ist.

Schwieriger war die zweite Aufgabe zu lösen, nämlich die Erklärung der Umlagerung, die 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin unter dem Einflusse von Laugen erfährt. Als besonders wichtig erwies sich die Erfahrung, daß energische Oxydation aus dem Produkte den Carbaminsäurerest abspaltet. Und dabei wurde als Oxydationsprodukt *Parabansäure* erhalten. Unter Berücksichtigung, daß 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin bei der Oxydation 3-Methyl-parabansäure liefert, war zu folgern, daß im Isomerisationsprodukte das Methyl nicht mehr in Stellung 3 steht. Damit wurde die sauere Natur des Isomeren verständlich und vor allem seine Fähigkeit, Methyl aufzunehmen, wobei ein Methylierungsprodukt entstand, das nunmehr bei Oxydation Methyl-parabansäure ergab, also das neu eingetretene Methyl in Stellung 3 enthielt.

Hieraus ergab sich uns folgende Anschauung. Durch Natronlauge wird 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin an der Bindung 3,4 aufgespalten; und alsbald schließt das an der alten Stelle 4 entstandene Carboxyl *mit der Seitenkette* einen neuen Ring, wobei aus den ursprünglich in 2 und 3 befindlichen Atomen eine neue Seitenkette entsteht.

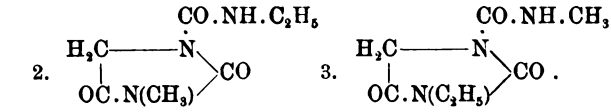


Als treibendes Moment wäre die Neigung zum Entstehen eines Hydantoins mit freiem NH in Stellung 3 anzusehen, das dem Stoffe sauere Natur verleiht und ihn zur Bildung eines beständigen Natriumsalzes befähigt.

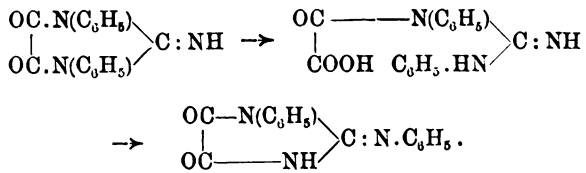
Digitized by Google

Diese Vermutung konnte geprüft werden. Es erschien möglich, den Rest der Methyl-carbaminsäure in Hydantoin einzuführen. Das glückte mit Methyl-isocyanat. Das Produkt erwies sich in jeder Beziehung als gleich mit dem durch Isomerisierung aus 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin bereiteten Präparate.

Damit war die unerwartete Isomerisierung aufgeklärt. Um ihr ein zweites Beispiel anzureihen, ließen wir Natronlauge auf 1-Carbaminyl-3-äthyl-hydantoin einwirken. Auch hierbei entstand ein Isomeres, das synthetisch aus Hydantoin und Äthyl-carbaminsäurechlorid erhalten werden konnte. Auch dies ließ sich in Stellung 3 methylieren. Ein zu diesem *1-Äthylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin* (Formel 2) Stellungsisomeres wurde aus 3-Äthyl-hydantoin und Methylisocyanat erhalten; es ist als *1-Methylcarbaminyl-3-äthyl-hydantoin* (Formel 3) zu bezeichnen.



Interessant ist ein Vergleich unserer Isomerisierung von Hydantoinderivaten mit entsprechenden Isomerisierungen, die Dieckmann und Kämmerer[1]) bei Parabansäure-derivaten beobachten. So ging *1,3-Diphenyl-2-imino-parabansäure* unter dem Einflusse von Natriumalkoholat in 1-Phenyl-2-anilido-parabansäure über:

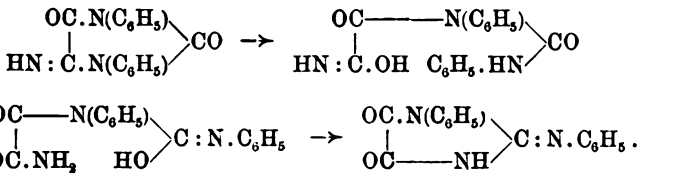


Und *1,3-Diphenyl-allantoxaidin* in 1-Phenyl-2-anilido-parabansäure:

---

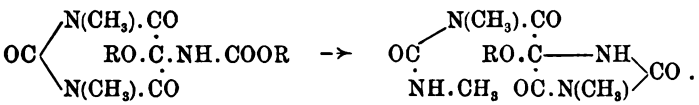
[1]) W. Dieckmann u. H. Kämmerer, B. 40, 3737 (1907).

Digitized by Google



Ebenso wie in unseren Fällen ist auch hier das Treibende der Umsetzung in dem Bestreben zu sehen, unter dem Einfluß von Alkali einen Stoff mit acidem NH im Ringsysteme zu bilden.

Diesen Ringumbildungen schließen sich weitere, etwas ferner stehende Beispiele aus der Purinchemie an, die bei der Untersuchung von *5-Alkoxy-1,3-dimethyl-uramil-7-carbonsäureestern* gefunden waren.[1]) Unter dem Einflusse von Ammoniak oder Aminen erfolgt Aufspaltung in 2,3 und Anlagerung des Amins, und ein neuer Ringschluß findet statt zwischen dem ursprünglich in 3 stehenden Stickstoff und dem Carboxalkyl, so daß mit Methylamin z. B. 5-Alkoxy-3-methyl-hydantoyl-7,9-dimethylharnstoff entsteht:



Während bei den zuerst angeführten Beispielen ein sauerer Stoff entsteht, ist das hier nicht der Fall; denn das NH in Stellung 1 des Hydantoinsystems ist als acid nicht anzusprechen. Auch findet die Aufspaltung zwischen einem Stickstoff und dem Harnstoffcarbonyl in 2, 3 statt, während in den obigen Beispielen der Ring zwischen einem Stickstoff und dem einen Kohlenstoff des Kohlenstoffpaares aufspaltet. Als Treibendes ist hier wohl die Neigung des Sechsringes zum Übergange in einen Fünfring anzusehen, wie sie z. B. auch bei der Bildung von Alloxansäure aus Alloxan sich geltend macht.

Ein weiteres Beispiel für Ringöffnung unter nachfolgender Schließung zu einem anderen Ringsysteme bietet die Reduktion der Glykoläther der *3,9-Dimethyl-harnsäure*[2]),

[1]) H. Biltz u. K. Strufe, A. **404**, 140 (1914).

[2]) H. Biltz u. H. Krzikalla, A. **423**, 256 (1921).

Digitized by Google

bei der zunächst der Fünfring sich zur Pseudoharnsäure öffnet, die alsbald in 1,9-Dimethyl-harnsäure übergeht. Und ferner die Überführung von *1-Methyl-harnsäure* über 5-Alkoxy-1-methyl-pseudoharnsäure zu Glykolhalbäthern der 3-Methyl-harnsäure[1]), und ein ähnlicher Übergang von *1,7-Dimethyl-harnsäure* in 3,9-Dimethyl-harnsäure.[2]) Weitere Beispiele finden sich bei Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf *Harnsäure*[3]) und bei der Umsetzung von *Dialuryldiazoessigester* mit Laugen zu Uracil-6-carbonsäure.[4])

Beschreibung der Versuche.

1. Einführung des Carbaminsäurerestes in 3-Methyl-hydantoin.

Das zu unseren Versuchen erforderliche *3-Methylhydantoin* wurde auf verschiedene Weise bereitet. Einmal mit Jodwasserstoff aus 9-Methyl-harnsäureglykol[5]), das aus Alloxan und Methylharnstoff leicht erhalten wird.[6]) Dabei gaben 100 g rohe Harnsäure 40 g reines Alloxan-monohydrat, weiterhin etwa ebensoviel 9-Methyl-harnsäureglykol und schließlich 9—10 g 3-Methyl-hydantoin; manchmal war die Ausbeute etwas höher.

Um den teueren Methylharnstoff bzw. seine Darstellung im Laboratorium[7]) zu ersparen, arbeiteten wir ein zweites Verfahren aus, nach dem Allantoin methyliert[8]), und das dabei entstehende 3-Methyl-allantoin zu 3-Methyl-hydantoin reduziert[9]) wird. Aus 100 g roher Harnsäure wurden nach Sundwik[10]) etwa 60 g rohes Allantoin und weiterhin 45—50 g reines Allantoin erhalten. Es erwies sich als zweckmäßig,

---

[1]) H. Biltz u. K. Strufe, A. **413**, 124 (1916).
[2]) H. Biltz u. P. Damm, A. **413**, 137 (1916).
[3]) H. Biltz u. W. Schmidt, A. **431**, 70 (1923).
[4]) H. Biltz u. E. Kramer, A. **436**, 156 (1924).
[5]) H. Biltz u. M. Heyn, B. **45**, 1669 (1912).
[6]) H. Biltz, B. **43**, 1516 (1910).
[7]) A. W. Hofmann, B. **14**, 2725 (1881); H. Odenwald, A. **416**, 228 (1918).
[8]) R. Behrend u. R. Zieger, A. **410**, 372 (1915); H. Biltz u. R. Robl, B. **54**, 2449 (1921).
[9]) H. Biltz u. F. Max, B. **54**, 2466 (1921).
[10]) E. E. Sundwik, H. **41**, 343 (1904).

Digitized by Google

die oxydierte Harnsäurelösung nach 2—3 Stunden schon vor dem Abfiltrieren vom Mangandioxyd-hydrate mit Essigsäure anzusäuern und darauf zu achten, daß sie sauer bleibt; so entsteht in gleichmäßiger Ausbeute ein besonders reines Präparat. Eine sorgfältige Reinigung war für die weitere Verarbeitung nötig. Methyliert wurde nach den Angaben von Max mit frisch destilliertem Dimethylsulfat unter andauerndem, kräftigem Schütteln, wobei gut 30 g 3-Methyl-allantoin entstanden. Zur Reduktion wurden je 5 g 3-Methyl-allantoin mit 15 bis 20 g konz. Jodwasserstoffsäure $^1/_2$ Tag unter wiederholter Zugabe eines Körnchens Phosphoniumjodid im siedenden Wasserbade erhitzt, bis das Ausbleiben einer weiteren Jodabscheidung das Ende der Reduktion anzeigte. Bei dieser verhältnismäßig langen Einwirkung wird, wie besondere Versuche zeigten, das gebildete 3-Methyl-hydantoin nicht weiter verändert. Beim Versuche, größere Mengen auf einmal zu reduzieren, fanden wir ein Herabgehen der Ausbeute; wohl aber konnten mehrere Versuche von nun an gemeinsam aufgearbeitet werden. Zunächst wurde auf dem Wasserbade bei Unterdruck destilliert; die dabei übergehende Jodwasserstoffsäure (Siedep. 127°) konnte für weitere Reduktionen benutzt werden. Der Kolbenrückstand wurde mit heißem Alkohol aufgenommen; beim Abkühlen krystallisierte etwa die Hälfte des entstandenen 3-Methyl-hydantoins aus. Das Filtrat wurde zur Trockne gedampft; der Rückstand mit Wasser aufgenommen und durch etwas Bleioxyd und etwas Bleicarbonat von Jod befreit. Aus dem Filtrate wurde die geringe Menge Blei, die in Lösung gegangen war, mit Schwefelwasserstoff gefällt, und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Aus der alkoholischen Lösung des Rückstandes krystallisierte der Rest Methyl-hydantoin. Gesamtausbeute etwa 15 g aus 30 g Methylallantoin.

Erst zum Schlusse unserer Versuchsreihe wurde ein neues Verfahren benutzt, das nicht nur den teuren Methylharnstoff, sondern auch die Harnsäure vermeidet und synthetisches Hydantoin unmittelbar mit Dimethylsulfat methyliert.[1])

1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin.

Cyanursäure wurde nach der alten Vorschrift[2]) durch etwa 2-stündiges Erhitzen von Harnstoff im Chlorstrome auf 180—190° hergestellt. Durch Krystallisieren aus Wasser wurde etwa die Hälfte des Harnstoffgewichtes als Dihydrat erhalten. Nach Entwässerung bei 120° war das Präparat ohne weitere Reinigung[3]) geeignet. Es wurde durch Erhitzen im Chlorwasserstoffstrome in Carbaminylchlorid übergeführt.[4])

[1]) H. Biltz u. K. Slotta, J. pr. (2) **113**, 233 (1926).

[2]) A. Wurtz, A. **64**, 307 (1847).

[3]) z. B. A. Béhal, C. **1914**, I, 1337.

[4]) L. Gattermann u. A. Rossolymo, B. **23**, 1190 (1890); L. Gattermann, B. **32**, 1116 (1899).

Digitized by Google

In Gegenwart von Lösungsmitteln gelang es uns nicht, Carbaminylchlorid auf 3-Methyl-hydantoin zur Einwirkung zu bringen. Dagegen hatten wir Erfolg, als wir Carbaminylchlorid über 3-Methyl-hydantoin verdichteten und dann bei langsam steigender Temperatur zum Schmelzen brachten. Dazu diente ein Stück Verbrennungsrohr von etwa 20 cm Länge, das an einem Ende etwas verjüngt und rechtwinkelig gebogen war; dieser Schenkel war mit Kork in ein aufrecht stehendes U-Röhrchen gedichtet. In dieses wurden 2—5 g fein gepulvertes 3-Methyl-hydantoin, und in das wagerechte Stück des Verbrennungsrohres ebenso viel Cyanursäure (etwa 3 Mol.) gegeben. Nun wurde aus einem Kippschen Apparate trockener Chlorwasserstoff über die Cyanursäure geleitet, so daß man die Blasen in der Waschflasche eben noch zählen konnte, und die Cyanursäure mit einer großen Flamme unter Hin- und Herfächeln erhitzt. Das Carbaminsäurechlorid verdichtet sich zu Tropfen in dem gebogenen Schenkel und in dem U-Rohre, das mit einer Kältemischung gekühlt war, und erstarrte dort als weiße, strahlige Krystallmasse. Das dauerte etwa 15 Minuten. Nun wurde das U-Rohr abgenommen und durch Eintauchen in lauwarmes Wasser langsam angewärmt, wobei das Carbaminylchlorid herabschmolz und das 3-Methyl-hydantoin durchtränkte. Bei weiterem Erwärmen erfolgte Aufschäumen unter starker Chlorwasserstoffabgabe; das meiste löste sich; und schließlich erstarrte alles beim Erhitzen im siedenden Wasserbade zu einer festen Masse. Sie wurde mit heißem Wasser gelöst. Beim Abkühlen und weiterem Aufarbeiten der Mutterlauge wurde das Umsetzungsprodukt erhalten, während Cyanursäure in der Endlauge verblieb. Gereinigt wurde durch nochmaliges Krystallisieren. Dünne Blättchen von sechsseitigem Umrisse. Solche Präparate schmolzen bei 250—252° (k. Th.) ohne Zersetzung und behielten diesen Schmelzpunkt auch bei wiederholtem Umkrystallisieren. Erst durch Erwärmen mit Jodwasserstoff auf dem Wasserbade konnte eine Verunreinigung entfernt werden, wobei der in der vorhergehenden Abhandlung mitgeteilte Schmelzpunkt des Reinproduktes 258—260° erhalten wurde (Slotta).

Digitized by Google

Die Ausbeute war fast theoretisch, z. B. 2,5 g aus 2 g 3-Methyl-hydantoin; ber. 2,7.

0,1471 g Subst.: 34,2 ccm N (17°, 757 mm).[1]) — 0,0885 g Subst.: 21,2 ccm N (20°, 749 mm). — In 17,90 g Phenol gaben 0,1689 g die Erniedrigung des Schmelzpunktes 0,484°; 0,4076 g die Erniedrigung 1,120°.

$C_5H_7O_3N_3$ Ber. N 26,8 Mol.-Gew. 157
Gef. „ 26,8, 26,9. „ 140, 143.

Das Präparat war in jeder Beziehung gleich mit dem in der vorhergehenden Abhandlung beschriebenen: so in Löslichkeit, Krystallform, Schmelzpunkt und dem Schmelzpunkte eines Gemisches beider. Die Gleichheit erwies sich ferner dadurch, daß es beim Abrauchen mit rauchender Salpetersäure die *Nitroverbindung* vom Schmelzp. 170° (k. Th.) ohne Zersetzung lieferte.

Die Krzikallasche Angabe, daß Diazomethan auf Carbaminyl-methyl-hydantoin nicht einwirkt, wurde bestätigt. Ebenso trat auch bei unseren Versuchen die große Beständigkeit Säuren gegenüber zutage; auch Perhydrol veränderte bei Wasserbadtemperaturen nicht. Dagegen konnte der Carbaminsäurerest durch kochende Lauge abgespalten und zu Ammoniak und Kohlensäure abgebaut werden.

Abspaltung des Carbaminsäurerestes. 65 ccm klare, kalt gesättigte Bariumhydroxydlösung wurde mit 1 g 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin $^3/_4$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Bald begann sich ein flockiger Niederschlag, der im wesentlichen aus Bariumcarbonat bestand, abzuscheiden; auch war Ammoniak zu riechen. Der etwa 1 g wiegende Niederschlag gab mit Salzsäure 0,177 g Kohlendioxyd ab, das in einem Kaliapparate aufgefangen und zur Wägung gebracht wurde. Das Filtrat wurde mit Kohlensäure von Barium befreit, dann mit Salzsäure angesäuert, und bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft. Der feste Rückstand wurde mit Alkohol ausgezogen. Aus dieser Lösung krystallisierte 0,4 g *3-Methyl-hydantoin*, das am Schmelzpunkte und dem Schmelzpunkte eines Gemisches mit einem Vergleichspräparate erkannt wurde. Der erhaltenen Menge Methyl-hydantoin würde bei Abgabe eines Mols CO_2 aus dem Carbaminylreste 0,15 g CO_2 entsprechen, woraus zu schließen ist, daß das Kohlendioxyd im wesentlichen aus dem abgespaltenen Carbaminsäurereste stammt. Hiermit ist erneut nachgewiesen, daß das Methyl seinen Platz in 3 behalten hat.

[1]) Der Stickstoff der Analysen wurde über 23-proc. Kalilauge abgelesen.

Digitized by Google

Die gleiche Umsetzung erfolgt, wenn statt Bariumhydroxydlösung Kali- oder Natronlauge genommen wird.

1-Methylcarbaminyl-hydantoin.

Zur Bearbeitung der in der vorhergehenden Abhandlung beschriebenen merkwürdigen Isomerisierung, die 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin bei Zimmertemperatur unter dem Einfluß von Laugen erfährt, wurden zunächst die Bedingungen studiert.

Entsprechend der gegebenen Vorschrift wurde 1 g 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin in einem Kölbchen mit 5 ccm 2 n-Natronlauge unter dauerndem Umschwenken und gelegentlichem, sehr vorsichtigem Anwärmen mit einer Sparflamme gelöst. Bei warmer Außentemperatur erübrigt sich dies Anwärmen. Das Kölbchen blieb 24 Stunden verschlossen stehen und wurde dann mit Eis gekühlt, wobei feine, seidig glänzende Nädelchen kamen. Ihre Menge wurde durch Zugabe von etwas Alkohol vermehrt. Ausbeute etwa 1 g. Das Rohprodukt enthielt Natriumcarbonat, da ein Teil des Ausgangsstoffes den eben beschriebenen Abbau des Carbaminsäurerestes erfahren hatte. Es wurde mit Wasser und etwas Salzsäure aufgenommen. Beim Abkühlen schieden sich 0,5 g schmale, lanzettliche Blättchen aus. Bei langsamem Erhitzen Zersetzungsp. 255° (k. Th.) unter Braunrotfärbung.

Das Filtrat wurde bei Unterdruck eingedampft, und der feste Rückstand mit heißem Alkohol ausgezogen. Die alkoholische Lösung gab nach dem Einengen etwas *3-Methyl-hydantoin*, das durch die eben erwähnte Nebenreaktion entstanden ist. Das außerdem entstandene Ammoniak war beim Öffnen des Kölbchens mit der ursprünglichen alkalischen Lösung deutlich zu riechen und als platinchlorwasserstoffsaures Salz nachzuweisen. Kleine Mengen des Isomeren kann man auch herausarbeiten, wenn man den Abdampfungsrückstand mit wenig lauwarmem Wasser auszieht, wobei 3-Methyl-hydantoin und Natriumchlorid in Lösung gehen; ungelöst bleibt das Isomere.

Wenn man das Natriumsalz ohne Zugabe von Alkohol

Digitized by Google

auskrystallisieren läßt, so enthält es wenig oder kein Natriumcarbonat. Durch Aufnehmen mit entwässertem Alkohol, Abfiltrieren und Auskrystallisierenlassen kann es davon völlig befreit werden. Solche Präparate zersetzen sich bei 278—280° (k. Th.) unter Rotbraunfärbung. 0,6 g reines Natriumsalz gab mit Salzsäure kein Kohlendioxyd mehr und lieferte in 0,5 g Ausbeute das neue Isomere.

Zahlreiche Versuche wurden angestellt, die bisher beobachtete Ausbeute von 50 Proc. zu steigern, ließen jedoch das Ziel nicht erreichen.

Als Endergebnis aller Versuche ist zusammenzufassen, daß man bei kurzem Aufkochen mit alkoholischer Natronlauge schnell zu derselben Ausbeute kommt, wie mit wäßriger Natronlauge bei Zimmertemperatur in 24 Stunden. Der Vorteil ist aber so gering, daß im allgemeinen das oben beschriebene Verfahren gewählt werden wird. Bei ihm ist es nicht erforderlich, das Natriumsalz abzusaugen. Man kann einfach 1 g Carbaminyl-3-methyl-hydantoin in 5 ccm 2 n-Natronlauge lösen, die Lösung nach 24 Stunden mit Salzsäure ansäuern, aufkochen und auskrystallisieren lassen. Dabei scheidet sich die Hauptmenge des Isomeren ab. Das Filtrat wird bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, und der Rückstand mit wenig lauwarmem Wasser ausgezogen, wobei der Rest ungelöst bleibt. Aus den wäßrigen Auszügen kann das 3-Methyl-hydantoin gewonnen werden. Hierzu ist noch zu bemerken, daß bei niederer Außentemperatur die Umlagerung länger als 24 Stunden dauern kann. Wenn man Mischprodukte aus Carbaminyl-3-methylhydantoin und seinem Isomeren erhält, ist es nicht zu empfehlen, eine Trennung durch Umkrystallisieren zu versuchen, was bei den sehr ähnlichen Löslichkeitsverhältnissen recht unbequem ist, sondern das Produkt noch einmal mit Lauge anzusetzen. Größere Mengen als 1 g auf einmal zu isomerisieren, empfiehlt sich nicht, da die Ausbeute sinkt.

Das so gewonnene Isomere wurde zur Reinigung aus Wasser umkrystallisiert und besaß dann die von Krzikalla angegebenen Eigenschaften. Vom 1-Carbaminyl-3-methylhydantoin unterscheidet es sich durch seinen bei schneller

Digitized by Google

Temperatursteigerung gefundenen Schmelzp. 255° (k. Th.) *unter Zersetzung und Braunrotfärbung*, während jenes ohne Zersetzung schmilzt. Das Gemisch beider schmilzt wesentlich niedriger, z. B. um 30° niedriger. Lanzettliche Blättchen. Gegen Säuren erwies sich der Stoff bemerkenswert beständig. Eine Nitrierung war nicht zu erreichen, worüber weiter unten berichtet ist.

0,1189 g Subst.: 0,1650 g CO_2, 0,0483 g H_2O. — 0,1089 g Subst.: 25,1 ccm N (15°, 752 mm).

In 16,80 g Phenol gab 0,0761 g ein Herabgehen des Schmelzpunktes von 0,210°.

$C_5H_7O_3N_3$	Ber.	C 38,2	H 4,5	N 26,8	Mol.-Gew.	157
	Gef.	„ 37,8	„ 4,5	„ 26,6	„	155.

Die Aufklärung der Isomerie war nicht ganz einfach. Daß Polymerie nicht vorliegt — was von vornherein wenig wahrscheinlich war —, bewies die Molekelgewichts-Bestimmung; auch nicht Keto-Enol-Isomerie, worauf schon in der vorhergehenden Abhandlung aufmerksam gemacht worden ist. Einen besseren Einblick ergab die Oxydation.

Oxydation. Unser Isomeres erwies sich gegen oxydierende Einflüsse noch widerstandsfähiger als nach den Beobachtungen Krzikallas das 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoin. So veränderte es sich kaum, als 0,5 g mit 1 g Kaliumpyrochromat, 1 g konz. Schwefelsäure und 5 ccm Wasser während 5 Stunden im Kochen gehalten wurde; beim Abkühlen der Lösung und beim Einengen der Mutterlauge wurde fast alles zurückerhalten. Als 0,2 g mit 1 g Kaliumpyrochromat, 2 g konz. Schwefelsäure und 3 ccm Wasser 16 Stunden gekocht wurde, ließ sich der Lösung durch wiederholtes Ausziehen mit Äther eine geringe Menge eines Stoffes entziehen, der nach dem Schmelz- und Mischschmelzpunkte *Parabansäure* war. Bessere Ergebnisse wurden schließlich beim Arbeiten nach folgender Vorschrift erhalten. 1 g des Isomeren, 4 g Chromtrioxyd und 100 ccm Eisessig wurden 3 Stunden unter Rückfluß und nach weiterer Zugabe von 2 g Chromtrioxyd noch 1 Stunde gekocht. Die tief reingrüne Lösung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, und die wäßrige Lösung des Rückstandes etwa

Digitized by Google

30 mal mit Äther ausgeschüttelt. So wurde 0,5 g *Parabansäure* erhalten, die nach einmaligem Krystallisieren aus etwas Wasser rein war. Schmelzp. 240° (k. Th.); ebenso schmolz ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate. Auch die Löslichkeit in Äther war dieselbe wie bei reiner Parabansäure.

0,0569 g Subst.: 12,4 ccm N (20°, 753 mm).

$C_3H_2O_3N_2$ Ber. N 24,6 Gef. N 24,6.

Als besonders geeignet zur sicheren Erkennung von Parabansäure erwies es sich, eine Probe mit ätherischer Diazomethanlösung zu methylieren. Auch bei Verwendung sehr kleiner Proben erhält man beim Eindunsten der ätherischen Lösung die charakteristischen glänzenden Blättchen von *Dimethylparabansäure*, Schmelzp. 154° (k. Th.) ohne Zersetzung.

Der sichere Nachweis von Parabansäure war wichtig; er zeigt, daß bei der Isomerisierung das Methyl aus Stellung 3 des Hydantoinringes verschwindet.

Versuche zur Reduktion. Auch bei der Reduktion erwies sich das Isomere auffallend widerstandsfähig; und zwar ebenfalls in höherem Maße als Carbaminyl-3-methyl-hydantoin. So wurde es durch mehrstündiges Erhitzen mit entfärbter rauchender Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade nicht verändert. Dagegen wirkte kochende, rauchende Jodwasserstoffsäure unter wiederholter Zugabe von etwas Phosphoniumjodid langsam, aber tiefgreifend ein: als Umsetzungsprodukt wurde nur etwas *Ammoniumjodid* gefaßt.

Da beim Carbaminyl-3-methyl-hydantoin die Reduktion durch vorherige Einführung von Nitro erleichtert werden konnte, versuchten wir unser Isomeres ebenfalls zu *nitrieren*. Eine Probe wurde mit rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbade abgeraucht, und der Rückstand zweimal mit etwas Wasser ebenso behandelt. Dabei trat keine Veränderung ein; ebenfalls nicht, als die Einwirkung der Salpetersäure auf mehrere Stunden ausgedehnt wurde. Das zurückerhaltene Präparat wurde analysiert.

0,0885 g Subst.: 21,2 ccm N (20°, 749 mm).

$C_5H_7O_3N_3$ Ber. N 268 Gef. N 26,9.

1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin.

Die bei der Oxydation des Isomeren gemachten Erfahrungen fanden eine Bestätigung beim Methylieren. Es

Digitized by Google

gelang, ein Methyl in die freie Stellung 3 einzuführen. Als Methylierungsmittel konnte *Dimethylsulfat* benutzt werden. Eine Lösung von 0,5 g Natriumsalz des Isomeren wurde mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Dimethylsulfat bis zu dessen Verbrauche geschüttelt. Dann wurde filtriert, mit Salzsäure angesäuert und im Exsiccator eingedunstet. Aus dem alkoholischen Auszuge des Rückstandes krystallisierte 0,25 g Methylierungsprodukt. Schmelzp. 128° bis 130° (k. Th.).

Weitere Versuche, die von Herrn Dr. Krzikalla stammen, zeigten besonders deutlich, daß die Umlagerung des 1-Carbaminyl-3-methyl-hydantoins in sein Isomeres mit Lauge bei Zimmertemperatur einige Zeit in Anspruch nimmt. Das folgt nämlich aus der Erfahrung, daß eine Lösung von 1,5 g und 15 ccm 2 n-Natronlauge, die mit 4 ccm reinem Dimethylsulfat bis zu dessen Verbrauche geschüttelt war, nach alsbaldigem Ansäuern 0,9 g unverändert wieder ausfallen ließ; der Rest war wahrscheinlich umgelagert und methyliert worden. Dagegen gelang die Methylierung zu 1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin, als die alkalische Lösung vor der Methylierung einige Stunden gestanden hatte. Es sei bemerkt, daß diese Versuche nicht jedesmal gleich verliefen; die Umlagerungsgeschwindigkeit ist von äußeren Einflüssen abhängig.

Besonders bequem läßt sich 1-Methylcarbaminyl-hydantoin mit ätherischer *Diazomethan*lösung methylieren. Die Einwirkung erfolgt sehr lebhaft und geht schnell zu Ende. Die schließlich durch überschüssiges Diazomethan noch gelbe Lösung wurde eingedampft, und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose, derbe Prismen, Schmelzp. 128° bis 130° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ausbeute 0,8 g aus 1 g.

0,1517 g Subst.: 33,2 ccm N (21°, 757 mm).

$C_6H_9O_3N_3$ Ber. N 24,6 Gef. N 24,8.

Der Stoff löste sich reichlich in siedendem Alkohol (Löslichkeit etwa 33), Eisessig, Essigester, Aceton, Chloroform, Benzol; weniger in Äther; wenig in Petroläther.

Das neu eingetretene Methyl hat seinen Platz sicher am Stickstoff; denn es wird durch konz. Jodwasserstoffsäure

Digitized by Google

unter den Bedingungen der Zeiselschen Methoxyl-Bestimmung nicht abgespalten. Daß es sich in der Tat am Stickstoff befindet, der in Stellung 3 steht, wurde durch Oxydation bewiesen.

Oxydation. Eine Lösung von 0,2 g in 6 ccm Eisessig wurde mit 0,5 g Chromtrioxyd 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, und die wäßrige Lösung des Rückstandes mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Ausbeute 0,1 g *Methylparabansäure.* Schmelzp. 153—154° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso schmolz ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate.

Einige *Versuche der Synthese* durch Erhitzen gleicher Gewichtsmengen 3-Methyl-hydantoin und Methylisocyanat im Einschmelzröhrchen auf 100° führten nicht zum Ziele. Es wurden faserige Nädelchen erhalten, die wechselnde und zu niedrige Stickstoffwerte aufwiesen.

Synthese von 1-Methylcarbaminyl-hydantoin aus Hydantoin.

Die für unsere Auffassung der Konstitution des Isomerisierungsproduktes beweisende Synthese gelang durch Einwirkung von Methylisocyanat auf Hydantoin.

Methylisocyanat wurde nach Schröter[1]) bereitet; nur erwies es sich bei dem uns zur Verfügung stehenden Präparate von Natriumacid zweckmäßig, etwa die Hälfte von ihm mehr als vorgeschrieben zu verwenden, und das Gemisch vor der Erwärmung mehrere Stunden bei Zimmertemperatur stehen zu lassen, weil sonst Acetylchlorid mit übergeht. Das Rohprodukt wurde umdestilliert.

Die Kuppelung glückte, als 1 g Hydantoin mit 3 g Methylisocyanat in einem kleinen Einschmelzrohre 6—7 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt wurde. Dabei entstand langsam eine Lösung. Da im Rohre auch nach dem Abkühlen starker Druck herrscht, ist Vorsicht nötig. Der bräunliche Rohrinhalt wurde auf dem Wasserbade vom Isocyanat-Überschusse befreit, und der Rückstand aus heißem Wasser krystallisiert. Lanzettliche Blättchen. Schmelzpunkt bei schneller Temperatursteigerung 255° (k. Th.) unter Zersetzung und Braunrotfärbung. Ebenso verhielt sich ein Gemisch mit einem durch Isomerisierung erhaltenen Prä-

[1]) G. Schröter, B. 42, 3357 (1909).

Digitized by Google

parate. Die Ausbeute wechselte stark; bestenfalls betrug sie 50 Proc.

0,1030 g Subst.: 24,2 ccm N (18°, 746 mm).

$C_5H_7O_3N_3$ ber. N 26,8 Gef. N 26,5.

Zur weiteren Identifizierung wurde eine Probe mit Diazomethan methyliert. Es entstand das im vorhergehenden beschriebene 1-Methylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin vom Schmelzp. 128—130° (k. Th.) ohne Zersetzung.

Bei unserer Versuchsanordnung war etwa das fünffache der berechneten Menge Methylisocyanat genommen worden; weil nur so alles Hydantoin in Lösung und Umsetzung trat. Wir versuchten, mit einer geringeren Menge dieses unbequemen Stoffes[1]) auszukommen. Versuche, die Kondensation in Gegenwart von etwas Chlorwasserstoff vor sich gehen zu lassen, führten nicht zum Ziele. Dagegen schien es nützlich, die Temperatur zu erhöhen. Als wir gleiche Mengen Hydantoin und Methylisocyanat 2—3 Stdn. auf 180° erhitzten, erhielten wir 0,35 g Ausbeute aus 0,5 g Hydantoin, oder 3 g aus 5 g.

Bemerkt muß werden, daß die Einführung von Methylcarbaminyl in Hydantoin eine diffizile Umsetzung ist, die sehr häufig zu Mißerfolgen führt. Die Bedingungen für einen sicheren Umsetzungsverlauf konnten bislang nicht gefunden werden.

II. Einführung des Carbaminsäurerestes in 3-Äthyl-hydantoin.

1-Carbaminyl-3-äthyl-hydantoin.

Das zu den Versuchen erforderliche *3-Äthyl-hydantoin* wurde aus 9-Äthyl-harnsäureglykol durch Reduktion mit Jodwasserstoff hergestellt.[2]) Seine Umsetzung mit Carbaminsäurechlorid erfolgte genau ebenso wie die des 3-Methyl-hydantoins; nur war die Ausbeute etwas geringer.

[1]) Das elegante Verfahren zur Herstellung von Isocyanaten von K. Slotta, L. Lorenz, B. 58, 1320 (1925), war zur Zeit, als diese Untersuchung durchgeführt wurde (1922), noch nicht bekannt.

[2]) H. Biltz u. M. Heyn, B. 45, 1670 (1912).

Digitized by Google

Aus 2 g Äthyl-hydantoin wurde 1,5 g Carbaminylderivat erhalten. Es krystallisierte aus Wasser in gut ausgebildeten, breiten Täfelchen von sechsseitigem Umrisse. Schmelzp. 205—208° (k. Th.).

0,1976 g Subst.: 42,8 ccm N (19°, 754 mm).

$C_6H_9O_3N_3$ Ber. N 24,6 Gef. N 24,6.

Der Stoff löste sich in siedendem Wasser mit der ungefähren Löslichkeit 4; wenig in Alkohol; kaum in den übrigen, üblichen organischen Lösungsmitteln.

1-Nitrocarbaminyl-3-äthyl-hydantoin.

0,2 g wurden mit 3 ccm rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbade abgeraucht. Die zurückbleibende, sirupöse Masse wurde mit etwas Wasser verrieben, wobei sich Kryställchen abschieden. Kurze, derbe Prismen oder Tetraederchen mit abgeschnittenen Ecken. Schmelzp. 99° (k. Th.) zu klarer Schmelze.

0,0740 g Subst.: 17,5 ccm N (22°, 753 mm).

$C_6H_8O_5N_4$ Ber. N 25,9 Gef. N 26,5.

1-Äthylcarbaminyl-hydantoin.

Das eben beschriebene 1-Carbaminyl-3-äthyl-hydantoin erlitt unter dem Einflusse von Laugen die gleiche Umlagerung wie das entsprechende Carbaminyl-3-methyl-hydantoin. In einem kleinen Erlenmeyerkölbchen wurde 1 g mit 5 ccm 2n-Natronlauge unter Umschütteln und sehr vorsichtigem Anwärmen über der Sparflamme gelöst. Die Lösung blieb im verschlossenen Kolben 24 Stunden stehen. Wurde jetzt mit Eis gekühlt, so schied sich in feinen, verfilzten Nädelchen ein Natriumsalz vom Schmelzpunkte etwa 125° ab. Für die Weiterverarbeitung wurde dies Abkühlen unterlassen, sondern die Lösung einfach mit Salzsäure angesäuert und aufgekocht. Beim Abkühlen kamen jetzt breite Blättchen des *Äthylcarbaminyl-hydantoins* in 0,5 g Ausbeute. Umkrystallisiert wurde aus der etwa 10-fachen Menge Wasser. Schmelzp. 185—187° (k. Th.) zu klarer Schmelze ohne Färbung. Ein Gemisch mit dem Ausgangsstoffe wies starkes Herabgehen des Schmelzpunktes auf.

Digitized by Google

0,0500 g Subst.: 11,0 ccm N (19°, 756 mm). — 0,1103 g Subst.: 24,2 ccm N (18°, 752 mm).

$C_6H_9O_3N_3$ Ber. N 24,6 Gef. N 25,1, 25,0.

Der Stoff löste sich in siedendem Wasser mit der ungefähren Löslichkeit 10; wenig in Äthyl- und Methylalkohol; kaum in Essigester, Aceton, Chloroform; noch weniger in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Petroläther.

Oxydation. Eine Lösung von 0,3 g und 2 g Chromtrioxyd in 50 ccm Eisessig wurde 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die grüne Lösung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, und die wäßrige Lösung des Rückstandes etwa 20 mal ausgeäthert. Die Auszüge ergaben 0,1 g *Parabansäure,* die, so wie sie erhalten wurde, bei 215° schmolz, und deren Gemisch mit etwa gleich viel eines Präparates vom Schmelzp. 235° den Schmelzp. 220 bis 230° aufwies. Hierdurch ist bewiesen, daß auch in der Äthylcarbaminylverbindung in Stellung 3 kein Äthyl steht.

Synthese aus Hydantoin. Zu dem gleichen Ergebnisse führte die Synthese des Stoffes aus Hydantoin und Äthylcarbaminsäurechlorid, das aus symmetrischem Diäthylharnstoff bereitet war.[1]) Ein Gemisch von 1 g Hydantoin und Äthylcarbaminsäure-chlorid aus 5 g symmetrischem Diäthylharnstoff wurde 5 Stunden im kleinen Einschmelzröhrchen im Wasserbade erhitzt. Beim Öffnen des Rohres entwich Chlorwasserstoff. Der Inhalt wurde durch Erhitzen vom Äthylcarbaminsäurechlorid-Überschusse befreit und aus entwässertem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 0,6 g. Das Präparat war in allen Eigenschaften völlig gleich mit dem beschriebenen. Die zweite der oben angeführten Stickstoffbestimmungen rührt von ihm her.

1-Äthylcarbaminyl-3-methyl-hydantoin.

Es gelang leicht, 1-Äthylcarbaminyl-hydantoin mit Diazomethan zu methylieren. Die Einwirkung war lebhaft. Als alles in Lösung gegangen war, und die gelbe Farbe

[1]) L. Habich u. H. Limpricht, A. **109**, 107 (1859).

Digitized by Google

stehen blieb, wurde eingedampft, und der Rückstand aus wenig entwässertem Alkohol unter Kühlen mit Eis umkrystallisiert. Es kamen vierseitige Prismen. Ausbeute 0,2—0,3 g. Schmelzp. 93—94° (k. Th.) zu dunkelbrauner Schmelze.

0,0634 g Subst.: 12,8 ccm N (19°, 752 mm).

$C_7H_{11}O_3N_3$ Ber. N 22,7 Gef. N 22,9.

Der Stoff löste sich sehr leicht und reichlich schon in wenig Wasser; leicht und bei Zimmertemperatur in Essigester, Aceton, Chloroform, Benzol; etwas weniger in Methyl- und Äthylalkohol, Tetrachlorkohlenstoff; ferner in warmem Äther und Petroläther.

1-Methylcarbaminyl-3-äthyl-hydantoin.

Das zu dem eben beschriebenen Stoffe Stellungsisomere konnte unschwer durch 5stündiges Erhitzen gleicher Gewichtsmengen 3-Äthyl-hydantoin und Methylisocyanat in einem Röhrchen im siedenden Wasserbade erhalten werden. Nach Abdampfen des Methylisocyanat-Überschusses wurde der Rückstand aus wenig entwässertem Alkohol unter Kühlung mit Eis umkrystallisiert. In fast quantitativer Ausbeute kamen derbe Prismen. Schmelzp. 91—92° (k. Th.) bei langsamer Temperatursteigerung zu klarer Schmelze; Sinterbeginn von etwa 60°.

0,0951 g Subst.: 19,0 ccm N (20°, 760 mm).

$C_7H_{11}O_3N_3$ Ber. N 22,7 Gef. N 22,8.

Der Stoff löste sich schon bei Zimmertemperatur sehr leicht und reichlich in Wasser, Methyl- und Äthylalkohol, Essigester, Aceton, Chloroform; ferner in warmem Benzol, aus dem er in Gestalt sechsseitiger Doppelpyramiden krystallisierte; etwas schwerer in Tetrachlorkohlenstoff; wenig in Äther, Petroläther.

Durch Natronlauge erfuhr er natürlich keine Umlagerung. 0,5 g löste sich in 1 ccm 2n-Natronlauge sofort. Als nach 24 Stunden gekühlt wurde, schied sich ein Natriumsalz als Krystallfasern ab, das von 40° ab Sintererscheinungen zeigte; offenbar war Aufspaltung zur Hydantoinsäure eingetreten. Die Masse wurde mit Salzsäure an-

Digitized by Google

gesäuert, aufgekocht und eingedampft. Aus dem alkoholischen Auszuge krystallisierte Methylcarbaminyl-3-äthyl-hydantoin unverändert aus und wurde am Schmelz- und Mischschmelzpunkte erkannt.

Nitroderivat des 1-Methylcarbaminyl-3-äthyl-hydantoins.

Eine Probe von 0,2 g wurde auf dem Wasserbade mit 2 ccm rauchender Salpetersäure und dann zweimal mit etwas Wasser abgeraucht. Der sirupöse Rückstand gab beim Verreiben mit wenig Wasser breite Krystallblättchen. Schmelzp. 91—92°; das Gemisch mit dem Ausgangsstoffe schmolz um etwa 30° niedriger.

0,0523 g Subst.: 11,7 ccm N (20°, 758 mm)

$C_7H_{10}O_5N_4$ Ber. N 24,2 Gef. N 25,4.

Der Fehler in der Analyse läßt vermuten, daß das nur in geringer Menge hergestellte Präparat nicht rein war. Eine gelegentliche Kontrolle erscheint wünschenswert, weil sich 1-Methylcarbaminyl-hydantoin nicht nitrieren ließ.

(Geschlossen den 8. August 1927.)

Digitized by Google

Über Ätioxantho- und Mesoxanthoporphinogen;[1]

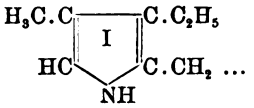
von *H. Fischer* und *A. Treibs*.

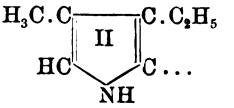
Mit 2 Figuren im Text.

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.)

[Eingelaufen am 14. Juli 1927.]

Ätioporphyrin ist durch die Synthese ein leicht zugänglicher Stoff geworden und über Abbauresultate haben wir bereits berichtet. Für die Konstitution kommen zur Zeit zwei Formeln in Betracht, die Küstersche und die indigoide Formulierung. Die Küstersche Formulierung haben wir, wie aus den letzten Publikationen hervorgeht[2]), für die wahrscheinlichere gehalten. Nach der Synthese aus alkyliertem Dipyrrylmethen und α-α'-bromiertem Dipyrrylmethen[3]) sollte ein 16-Ring auf jeden Fall primär auftreten. Das Gleiche gilt wohl für die Synthese des Iso-ätioporphyrins aus der Kryptopyrrol-methan-dicarbonsäure mit Ameisensäure. Bei deren Behandlung mit Eisessig muß ein Zerfall in zwei Radikale eintreten, in das des Kryptopyrrols und das des Opsopyrrols folgender Konstitution:





Die Radikale sind zwar in Substanz noch nicht gefaßt, ihr Entstehen folgt aber notwendig aus der Bildung des Opsopyrrols, das aus II durch Herausreißen des Wasserstoffs aus dem tetramolekularen Kondensationsprodukt von I, der Leukoverbindung des Iso-ätioporphyrins, hervorgeht. Letztere geht in Porphyrin über; die Leukoverbindung konnte nur in geringer Menge gefaßt werden, weil eben Dehydrierung

[1]) XI. Mitteilung über Porphyrin-Synthesen.
[2]) B. 60, 379 (1927); A. 452, 268 (1927).
[3]) A. 452, 269 (1927)

Digitized by Google

eintritt. So erklärt sich wohl die große Menge von Opsopyrrol, das als Nebenprodukt bei der Eisessigbehandlung auftritt.

Mit der weiteren Bearbeitung des Reaktionsmechanismus der Porphyrin-Synthesen sind wir beschäftigt. Auch die Porphyrin-Synthese aus Opsopyrrol mit Hilfe von Ameisensäure spricht mehr im Küsterschen Sinne, und nur diese Formulierung wird der Baeyerschen Spannungstheorie gerecht, während die indigoide Formulierung sich nicht ohne Anwendung von Gewalt konstruieren läßt, wie Herr Nenning mir mündlich mitteilte; von der Richtigkeit seiner Angaben haben wir uns durch Konstruktion überzeugt. Bemerkenswerterweise zeigen Porphyrinogene stärker gespannte Verhältnisse als die Porphyrine, was experimentell mit den Eigenschaften z. B. des Mesoporphyrinogens im Vergleich zu Mesoporphyrin übereinstimmt. Mesoporphyrin ist sehr stabil, sein Porphyrinogen zerfällt leicht beim Erhitzen. Porphyrinogen wird dagegen praktisch spannungsfrei, wenn ein saurer Pyrrolkern nach außen gedreht wird, so daß nur noch 3 Stickstoff-Atome nach innen zu stehen kommen. Dies könnte dann die Unfähigkeit des Porphyrinogens zur Komplexsalzbildung erklären. Nicht konstruierbar sind Formeln mit 9-Ringen und nicht die Acetylen-Brücke im Ring, wie sie Küster[1]) neuerdings formuliert. Das Kuhnsche Dihydrohämin[2]) läßt sich im Modell leicht konstruieren und man kann immerhin über die Frage diskutieren, ob die auf synthetischem Wege, insbesondere nach der Methode mit Halbig erhaltenen Porphyrine nicht analog dem Dihydrohämin, also mit 4 sauren Pyrrolkernen zu formulieren sind. Möglicherweise könnte auch Protoporphyrin ein „Dihydroporphyrin" darstellen, wofür auch die mit Pützer erhobene experimentelle Beobachtung als Stütze angeführt werden könnte, daß die Einführung des Eisens befriedigend nur mit Hilfe von Eisenchlorid geht und zwar durch Einwirkung von genau 1 Molekül. Wenn die Porphyrine tatsächlich unter gewissen Bedingungen in der Dihydroform auftreten könnten,

[1]) H. **163**, 281 (1927). [2]) B. **60**, 1151 (1927).

Digitized by Google

würden auch die Widersprüche in bezug auf die Einführung von Eisen in die Porphyrine zwischen den einzelnen Autoren sich erklären.

Allerdings geben die Tetrapyrryläthylene keine Eisenkomplexsalze und in zahlreichen Fällen haben wir Leukoverbindungen der Porphyrine, die nicht imstande sind, Metall komplex zu binden und 4—6 H-Atome mehr als das Ausgangsmaterial enthalten, gewonnen, sie wieder reoxydiert und immer wieder die gleichen Porphyrine erhalten, obwohl bei diesem Prozeß auch Nebenreaktionen (Urobilinbildung) eintreten. Eigentlich sollte man als Zwischenprodukte „Dihydroporphyrine" fassen können. Experimentelle Anhaltspunkte für die Existenz dieser könnten noch in dem wechselnden Resultat der Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff erblickt werden, wir wollen aber erst näher auf die Diskussion dieser Frage eingehen, wenn die Arbeiten hierüber abgeschlossen sind.

Nach allem halten wir die indigoide Formulierung für unwahrscheinlich. Im übrigen ist Ätioporphyrin auch nicht verküpbar. Sie hat uns aber Veranlassung gegeben, Dehydrierungsversuche durchzuführen, in ähnlicher Weise, wie Kalb[1]) seinen Dehydroindigo gewonnen hat. Wir erhielten ganz allgemein bei Porphyrinen durch Oxydation mit Bleidioxyd in Chloroformlösung bei Gegenwart von Eisessig herrlich krystallisierte, intensiv gelb gefärbte Körper, die nach der Analyse 4 Sauerstoffatome aufgenommen haben ohne Änderung im Wasserstoffgehalt, und für die wir den Namen „*Xanthoporphinogene*" vorschlagen. Der Name ist abgeleitet von „xanthos" = gelb und „Porphinogen" = Porphinerzeuger.

Die charakteristischste Eigenschaft der Xanthoporphinogene besteht nämlich in der leichten Rückbildung des entsprechenden Porphyrins neben Nebenprodukten. Versetzt man die Xanthokörper in Methylalkohol mit Natriumamalgam und setzt dann vorsichtig tropfenweise Eisessig zu, so verschwindet die Gelbfärbung, das Porphyrin-

[1]) B. 42, 3642 (1909).

Digitized by Google

spektrum erscheint und man kann das entsprechende Porphyrin mehr oder weniger leicht isolieren. Besonders glatt gelingt die Rückverwandlung beim Mesoxanthoporphinogen. Merkwürdigerweise ist es bis jetzt nicht gelungen, durch katalytische Reduktion denselben Übergang zu erreichen, dagegen durch Behandlung mit Eisessig–Zinkstaub und anschließende Reduktion des isolierten krystallisierten Zwischenprodukts (vgl. weiter unten) mit Natriumamalgam–Methylalkohol–Eisessig in der eben skizzierten Weise.

Die Farbe der Xanthoporphinogene ist, wie erwähnt, intensiv gelb, die Gmelinsche Reaktion ist negativ, irgendwelche Beziehungen zum Gallenfarbstoff haben wir nicht gefunden. Das Ätio-xanthoporphinogen, das bis jetzt hauptsächlich untersucht ist, krystallisiert aus Aceton–Wasser in 2 Krystallformen, die eine mit 3 Mol. Aceton, die zweite mit 6 Mol. Wasser. Beide Lösungsmittel sind locker gebunden und es tritt rasch oberflächliche Verwitterung ein. Die Körper kommen in makroskopischen derben Krystallen heraus. Beim Trocknen wird Aceton und Wasser abgegeben, jedoch ist es schwer, die letzten Reste der Lösungsmittel zu entfernen.

Auf Seide zieht das Ätioxantho-porphinogen nicht auf. Spektroskopisch ist im sichtbaren Teil keinerlei charakteristische Absorption zu beobachten, auch nicht im Ultraviolett. Untersucht wurde in methylalkoholischer Lösung[1]).

Während Ätioporphyrin von 400—380 $\mu\mu$ einen Absorptionsstreifen zeigt, ist beim Ätio-xanthoporphinogen nichts Charakteristisches zu beobachten. Lediglich im sichtbaren Teil tritt beim Verdünnen auffallenderweise im Violett bei 500 $\mu\mu$ stärkere Absorption auf als in konzentrierter Lösung. Offensichtlich beruht das auf dem Einfluß des Wassergehalts des Lösungsmittels, denn wenn man den Körper in absolutem Methylalkohol oder Aceton löst

---

[1]) Die Ultraviolett-Untersuchung wurde im Physikalischen Institut vorgenommen mit Erlaubnis von Herrn Geheimrat Professor Dr. Zenneck durch Herrn Professor von Angerer; wir sind beiden Herren für ihr Entgegenkommen zu großem Dank verpflichtet.

Digitized by Google

und zu der blaßgelben Lösung Wasser zusetzt, so tritt besonders in der Wärme Vertiefung der Farbe ein.

Die Molekulargewichtsbestimmung entspricht dem Aufbau aus 4 Pyrrolkernen in Übereinstimmung mit der Tatsache der leichten Rückverwandlung in Ätioporphyrin.

Sehr wichtig war natürlich die Untersuchung der oxydativen Spaltung. Wir haben sie in Schwefelsäure mit Bleidioxyd entsprechend Willstätter und Asahina[1]) durchgeführt und erhielten *Methyläthyl-maleinimid* in einer Ausbeute, die nicht zwei Pyrrolkernen entspricht. Da jedoch Methyläthylmaleinimid unter diesen Verhältnissen selbst zum Teil abgebaut wird, ist auf dieses Oxydationsergebnis in quantitativer Hinsicht wenig zu geben und wir griffen deshalb auf die Salpetersäure-Oxydation zurück, die beim Mesobilirubinogen und Mesobilirubin[2]) sehr gute Resultate ergeben hatte.

Nach 14-tägigem Stehen in rauchender Salpetersäure trat Lösung ein und partieller Abbau zum Methyläthylmaleinimid. Guten Erfolg hatten wir aber erst beim brutalen Abbau mit konz. Salpetersäure unter kurzem Kochen. Etwa 10 mg Substanz kochten wir 40 Sekunden mit rauchender Salpetersäure, verdünnten sofort mit Wasser und verarbeiteten dann in der üblichen Weise auf Imid. So wurde Imid bis zu einer Menge, die knapp zwei Pyrrolkernen entspricht, erhalten. Noch besser führte die Oxydation mit Eisessig–Salpetersäure in der Kälte zum Ziel. Nach 24stündigem Stehen dampften wir im Vakuum-Exsiccator bei gewöhnlicher Temperatur ein; das Imid bleibt krystallisiert zurück. Die Ausbeute entsprach genau 2 Mol. Die soeben angeführte Methode wird sich für die quantitative Bestimmung der Ausbeuten an Methyläthylmaleinimid besonders eignen, denn wir stellten fest, daß unter diesen Bedingungen Methyläthylmaleinimid keinerlei Zerstörung erfährt. Ozon baut in Chloroformlösung Ätio-xanthoporphinogen innerhalb kurzer Zeit zu Oxalsäure und Ammoniak ab. 2 Mol. Ammoniak konnten isoliert werden. Ätioporphyrin wird unter ähn-

[1]) A. 373, 227 (1910). [2]) H. 137, 302 (1924).

Digitized by Google

lichen Bedingungen, allerdings etwas schwieriger, durch Ozon verändert. An Ammoniak entsteht mehr wie 1 Mol. Die Photooxydation haben wir in Aceton durchgeführt mit Sonnenlicht. Sehr schnell tritt Abbau ein; Methyläthylmaleinimid scheint in geringer Ausbeute zu entstehen.

Komplexsalz-Bildung mit Metallen findet nicht statt. Bei der Salzbildung mit Basen haben wir ein Monokaliumsalz beobachtet, während das Natriumsalz bei der Analyse abnorme Werte ergab. Diese Verhältnisse müssen noch näher untersucht werden. Mit Salzsäure entsteht ein Monochlorhydrat, mit Bromwasserstoffsäure ein Monobromhydrat. Brom gibt Perbromide mit 8 und 4 Bromatomen.

Gegen Jodwasserstoffsäure ist der Körper außerordentlich beständig, dies kann jedoch dadurch bedingt sein, daß das jodwasserstoffsaure Salz sehr schwer löslich ist und alsbald auskrystallisiert.

Die katalytische Hydrierung verlief mit Platin- und Palladiummohr kalt und heiß negativ. Beim trocknen Erhitzen auf höhere Temperatur tritt Zerstörung ein, es entstehen Pyrrole, wie an der intensiven Ehrlichschen Reaktion zu erkennen ist. Opsopyrrol scheint in geringer Menge aufzutreten, wenigstens erschien mit Diazobenzolsulfosäure die für dieses Pyrrol charakteristische Blaufärbung.

Sehr interessant verlief die *Reduktion* des Ätio-xanthoporphinogens mit Zinkstaub–Eisessig. Hier tritt ein farbloser, in sechseckigen Blättchen krystallisierender Körper auf, der luftempfindlich ist, und nur noch zwei Atome Sauerstoff enthält. Mit Eisenstaub–Eisessig läßt sich die Reduktion nicht durchführen, dagegen führt sie mit Magnesium–Eisessig zu Porphyrin. Der eben erwähnte Dioxykörper ist ein Zwischenprodukt auf dem Weg zum Ätioporphyrin, denn bei der Behandlung mit Natriumamalgam in Methylalkohol und Eisessig gibt er Ätioporphyrin. Xanthoporphinogen läßt sich auch mit Hilfe von Bleitetracetat gewinnen, und variiert man das Verhältnis Eisessig, Chloroform und Bleitetracetat, so kann ein Dichlorätioporphyrin isoliert werden, das noch näher untersucht werden muß. Eisessig-Bromwasserstoff bewirkt in der Hitze eine komplizierte Reaktion,

Digitized by Google

bei der eine Reihe krystallisierter Farbstoffe auftritt. Die Porphyrin-Chemie der Blutfarbstoff–Reihe wird bald komplizierter sein als die der Chlorophyll–Reihe.

Zur Konstitutionsfrage.

Was die Konstitution des Ätio-xanthoporphinogens anlangt, so wäre es naheliegend, den Körper in Analogie zum früher studierten Tetrachlor- und Tetrabrom-mesoporphyrin zu setzen. Die Ätioporphyrine ergeben die analogen Körper, deren genaue Untersuchung allerdings noch aussteht, die aber zur Zeit in Bearbeitung sind. Beziehungen zu diesen haben wir bis jetzt nicht feststellen können. Die Tetrachlorkörper haben wir seinerzeit als eine Stütze der Küsterschen Porphyrinformel betrachtet, in vier Methingruppen sollten durch Substitution vier Atome Chlor eingetreten sein.[1]) Wäre diese Auffassung richtig, so könnte man dann in Analogie hierzu den Eintritt von vier Sauerstoff-Atomen deuten im Sinne eines Tetraoxykörpers. Gegen diese Deutung spricht das oxydative und reduktive Verhalten des Ätio-xanthoporphinogens. Sind Oxygruppen in die die Pyrrolkerne in α-Stellung verknüpfenden Methingruppen eingetreten in Form von Hydroxylgruppen, so ist kein Grund vorhanden, daß das Endergebnis der totalen Oxydation und der Reduktion ein vom Ätioporphyrin abweichendes ist. Auch müßte die Zerewitinoff-Bestimmung mindestens sechs aktive Wasserstoffe geben, was nicht der Fall ist. Ebenso müßte es dann möglich sein, durch Einwirkung von Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure zum Tetrachlor- oder Tetrabromporphyrin zu kommen, was ebenfalls nicht der Fall ist. Allerdings enthält das Tetrabrom-mesoporphyrin und ebenso Tetrabrom-ätioporphyrin Brom in Perbromid-Bindung und deshalb ist das Entstehen des Tetrabrom-Perbromids kaum zu erwarten. Aber alle Reaktionen auf OH-Gruppen verliefen negativ. Benzoylchlorid, Acetylchlorid, Jodmethyl, Dimethylsulfat unter den verschiedenartigsten Bedingungen hatten keinen Einfluß, Phosphorchloride und Thionylchlorid

[1]) B. **46**, S. 2460 (1913).

Digitized by Google

erzeugten lediglich Chlorhydrat. Konzentrierte Schwefelsäure ergab unverändertes Ausgangsmaterial. Auch noch andere zahlreiche negative Versuche sind im experimentellen Teil angegeben.

Man könnte den Sauerstoff auch an den Methingruppen unter Aufhebung der Doppelbindung äthylenoxydartig gebunden annehmen, wodurch diese chromogenen Gruppen ausgeschaltet würden. Das Verschwinden der Spektralabsorption und die gelbe Färbung der Xanthoporphinogene wäre so ohne weiteres erklärbar. Auch wäre die Tatsache der Ungleichwertigkeit der Bindung der O-Atome verständlich, denn die beiden O-Atome, die an den beiden dem Pyrrolkern I[1]) benachbarten Methingruppen sitzen, würden sich wohl anders verhalten als der Sauerstoff bei Pyrrolkern III und IV. Wäre der Sauerstoff in dieser Form eingetreten, so könnte immerhin Pyrrolkern I oder II in seinen Eigenschaften so beeinflußt werden, daß nur ein Mono-Natriumsalz, und ebenso das Gesamtsystem so, daß nur ein Monochlorhydrat möglich wäre. Gegen diese Auffassung spricht jedoch das Verhalten bei der Zerewitinoff-Bestimmung, denn durch den Eintritt des oxydartigen Sauerstoffs treten keine neuen aktiven Wasserstoffatome auf und die völlige Indifferenz gegen alle oben und später noch angeführten Reagenzien erscheint schwer verständlich.

Den Körper als Tetraketon aufzufassen, ist auch nicht angängig. Die Auffassung hätte sehr viel Bestechendes für sich wegen der intensiv gelben Farbe und des Fehlens des Porphyrinspektrums. Wenn nämlich an Stelle der farberzeugenden Methingruppen Ketongruppen stünden, so wäre dies Verhalten restlos erklärt. Aber Phenylhydrazin, Hydroxylamin hatten keine Einwirkung; negativ verlief der Versuch der Blausäure-Anlagerung; Methyl- und Äthylmagnesiumjodid ergaben unverändertes Ausgangsmaterial.

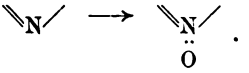
Wollte man ein Keton in Hydratform formulieren, so könnte allenfalls ein Diketon vorliegen, denn bereits in diesem Falle wäre der Eintritt von 4 Sauerstoff-Atomen

[1]) A. 452, S. 271 (1927).

Digitized by Google

gedeckt. Aber hier sollten die eben erwähnten Reaktionen gleichfalls positiv verlaufen.

Auch die Reduktion nach Wolff-Kishner mit Hydrazin und Äthylat sollte dann die entsprechenden Porphyrinogene geben. Das Ätio-xanthoporphinogen, das vorläufig hauptsächlich untersucht ist, erwies sich aber hierbei als vollkommen resistent. Wenn der Sauerstoff nicht am Kohlenstoff sitzt, was nach den bisherigen Ausführungen unter Zugrundelegung der Küsterschen Formulierung das wahrscheinlichste ist, so bleibt nur noch Haftung am Stickstoff übrig. N-Oxyde von tertiären Basen sind von Wolffenstein[1]), Bamberger[2]) und Meisenheimer[3]) isoliert worden und neuerdings wurde von letzterem Autor gezeigt, daß auch im Ring gebundener Stickstoff N-Oxyd gibt im Sinne folgender Formulierung:



Das zähe Zurückhalten des Krystallwassers wurde von Meisenheimer als charakteristisch für Aminoxyde erkannt und diese Eigenschaft ist auch bei unserem Körper vorhanden. Wenn die beiden tertiären N-Atome entsprechend der Küsterschen oder der indigoiden Formulierung in N-Oxyde übergegangen wären, so würde dies ja wohl zweifellos eine starke Beeinflussung der Farbe der Porphyrine verursachen. Wir versuchen zur Zeit Krystallviolett und Dipyrrylmethene in N-Oxydverbindungen überzuführen, um den Einfluß auf die Farbe zu studieren. Direkte Analogien zu den Meisenheimerschen Körpern konnten wir bis jetzt nicht finden. So fand keinerlei Einwirkung auf Jodkalium statt, kein Umsatz mit Jodmethyl. Auch haben wir die Analysensubstanz bis auf 150° im Vakuum erhitzt und trotzdem die Anwesenheit von 4 Sauerstoff-Atomen feststellen können.

---

[1]) Wernick u. Wolffenstein, B. 31, 1553 (1898).

[2]) B. 32, 342 (1899).

[3]) B. 55, 513 (1922); A. 428, 252 (1922); B. 58, 2334 (1925); B. 59, 1848 (1926).

Digitized by Google

Den Eintritt von OH-Gruppen in β-Stellung halten wir für äußerst unwahrscheinlich. Wäre Sauerstoff in β-Stellung eingetreten, so würde nach allen Erfahrungen in der Blutfarbstoff-Reihe kaum eine prinzipielle Veränderung im spektroskopischen Verhalten zu konstatieren sein. Auch tritt die Oxydation in β-Stellung an gesättigten Gruppen überhaupt sehr schwierig ein; wir haben sie bis jetzt erst zweimal (gemeinsam mit Halbig u. Walach) bei einfachen Pyrrolen beobachtet und berichten darüber im Versuchsteil auf S. 244. Die Hauptschwierigkeit, für Xanthoporphinogene eine befriedigende Formulierung zu finden, liegt in der offenbar ungleichartigen Bindung der 4 eingetretenen Sauerstoff-Atome; 2 lassen sich mit Zinkstaub–Eisessig leicht eliminieren unter gleichzeitiger Hydrierung, während Eisen–Eisessig auch bei Gegenwart von Kochsalz keinerlei Einwirkung ausübt. Man erhält einen farblosen Körper, der schon nach Luftoxydation eine charakteristische Spektralabsorption zeigt. Wir halten es deshalb für wahrscheinlich, daß 2 Sauerstoff-Atome an zwei Stickstoff-Atomen sitzen, wobei dieselben Isomerie-Möglichkeiten wie beim Isatogensäureester in Betracht zu ziehen sind, und zwei als Oxygruppen an Kohlenstoff-Atomen in Form von tertiären Alkoholgruppen. Die Umgestaltung des Porphinmoleküls in letzterem Sinne dürfte auf die Farbnatur keinen großen Einfluß ausüben.

Beweise für oder gegen diese Anschauung zu bringen, sind wir zur Zeit nicht in der Lage; sehr wichtig wird die Feststellung der Beziehungen zwischen den in der Arbeit mit Walach u. Halbig[1]) beschriebenen Oxykörpern und den Xanthoporphinogenen sein, sowie das Verhalten der Di- und Polypyrrylmethene gegen Oxydationsmittel.

Von Porphyrinen haben wir auf das Verhalten gegen Bleidioxyd genauer (mit Pützer) den Mesoporphyrindimethylester untersucht. Die ersten Versuche wurden mit Herrn Dr. Joseph durchgeführt, konnten aber aus äußeren Gründen nicht zu Ende gebracht werden. Mesoporphyrinester gibt ein gut krystallisiertes Meso-xanthoporphinogen,

[1]) A. 452, 274 (1927).

Digitized by Google

das in besonders glatter Reaktion den Mesoporphyrinester mit dem charakteristischen Schmelzpunkt wieder zurückbildet. Dieser Befund ist sehr wichtig und zwar deshalb, weil er zeigt, daß der Sauerstoff (4 Atome) ins Molekül so eingetreten sein muß, daß die Rückverwandlung in das *ursprüngliche* (nicht in ein isomeres) Porphyrin glatt stattfindet. Die Xanthoporphinogene aus Koproporphyrinester und aus Tetramethyl-tetrapropylporphin krystallisieren schön.

Biologisches Verhalten.

Wie schon erwähnt, halten wir es für wahrscheinlich, daß von den vier Sauerstoff-Atomen in den Xanthoporphinogenen zwei am Stickstoff sitzen, also in N-Oxydform. Die Tatsache der so leichten Aufnahme von vier Sauerstoffatomen durch die Porphyrine verdient Beachtung auch nach der biologischen Richtung insofern, als es nicht ausgeschlossen erscheint, daß auch im Organismus Porphyrine in ähnlicher Weise in Xantho-Körper übergehen, wodurch sie sich dem spektroskopischen Nachweis entziehen. Das N-Oxyd eines tertiären Amins ist in der Natur bereits beobachtet. So wurde Trimethylaminoxyd im Jahre 1909 von Suwa[1]) in der Muskulatur des Dornhais gefunden und gezeigt, daß es durch Fäulnis in Trimethylamin übergeht. Vor kurzem haben dann Poller und Linneweh[2]) aus Heringsmuskulatur ebenfalls Trimethylaminoxyd isoliert und Ackermann[3]) und die eben genannten Autoren haben dann Trimethylaminoxyd mit frischem sowie gekochtem Lebergewebe zu Trimetylamin reduziert. Beim Ätioxanthoporphinogen haben wir bis jetzt im Tierversuch keinerlei Übergang in Porphyrin beobachten können, jedoch ist wohl wegen seiner ungünstigen Löslichkeitsverhältisse dieser Körper für biologische Versuche überhaupt ungeeignet und die Versuche sollen daher besonders auf die Xanthoporphinogene der Koproporphyrine übertragen und besonders die Fäulnismethode herangezogen werden. — Auch die umgekehrte Reaktion, der Übergang

[1]) Pflügers Arch. 128, 421 (1909); 129, 231 (1909).
[2]) B. 59, 1362 (1926). [3]) B. 59, 2750 (1926).

Digitized by Google

der Porphyrine in Xantho-Körper im Organismus ist natürlich leicht möglich und es ist notwendig, auf das etwaige Vorkommen solcher Körper beim Abbau des Blutfarbstoffs zu achten, umso mehr, als im Organismus ja zahlreiche gelbe Farbstoffe vorkommen, die noch nicht alle genügend charakterisiert sind.

Einige mit der Synthese von Ätioporphyrin zusamenhängende Beobachtungen.

Als Ausgangsmaterial für das Ätioxanthoporphinogen diente ausschließlich Ätioporphyrin aus den gebromten Methenen des Kryptopyrrols. Diese sind in neuerer Zeit eingehender untersucht worden und mit Sicherheit liegen nach einer Untersuchung mit Klarer und Baumann, die noch nicht völlig abgeschlossen ist, ein in Chloroform leicht lösliches und ein in Chloroform schwer lösliches gebromtes Methen vor. Das in Chloroform leicht lösliche gibt mit konz. Schwefelsäure glatt Porphyrin — zur präparativen Darstellung ist die Methode mit Ameisensäure am geeignetsten, eine Trennung der Methene ist nicht nötig — das in Chloroform schwer lösliche nicht. Jedoch läßt auch dieses sich bei 24stündigem Kochen mit Ameisensäure in Porphyrin überführen. Methen I (Zusammensetzung $C_{16}H_{23}N_2Br_3$) hat zur krystallisierten freien Base vom Schmelzp. 73° geführt; die Analysen stimmen auf ein einfach gebromtes Methen der Formel $C_{16}H_{21}N_2Br$. Methen I selbst enthält 50% Brom. Die freien Methene I und II (vgl. unten) gehen mit konz. Schwefelsäure nicht in Porphyrin über. Freies Methen I läßt sich jedoch wieder durch Behandlung mit Eisessig–Bromwasserstoff in das Ausgangsmaterial überführen, das mit konz. Schwefelsäure glatt Porphyrin gibt. Freies Methen I vom Schmelzp. 73° kann auch durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure, die *Brom* gelöst enthält, in Porphyrin verwandelt werden. Offensichtlich ist es die oxydative Wirkung des Broms, die dieses Ergebnis herbeiführt. Methen II ($C_{16}H_{22}N_2Br_4$) — ein Perbromid — läßt sich in ein brom-

Digitized by Google

ärmeres Produkt vom Schmelzp. 215° überführen. Dieses enthält 2 Atome Brom, ist jedoch keine freie Base, denn bei energischer Behandlung mit Alkali verliert sie ein Brom und geht über in ein Methen vom Schmelzp. 103°, das nach der Analyse isomer ist mit Methen I, also auch die Zusammensetzung $C_{16}H_{21}N_2Br$ besitzt. Der Misch-Schmelzpunkt ergab eine geringe Depression (69°). Beide Methene scheinen verschieden zu sein, jedoch ist die Untersuchung noch nicht definitiv abgeschlossen. Das Methen vom Schmelzp. 103° geht bei der Behandlung mit Eisessig–Bromwasserstoff in das soeben erwähnte sogenannte „freie Methen II" vom Schmelzp. 215° über, das also das Bromhydrat des Körpers vom Schmelzp. 103° ist. In dem Körper vom Schmelzp. 215° erscheint daher der Bromwasserstoff beträchtlich fester gebunden als in Methen I, obwohl es sich in beiden Fällen um bromwasserstoffsaure Salze handelt.

Von Herrn Klarer sind noch zahlreiche krystallisierte Derivate des gebromten Methens II dargestellt, jedoch konnte die Untersuchung wegen seines Übertritts in die Industrie nicht mehr zu Ende geführt werden. Sie wird mit Herrn Baumann fortgesetzt und wir hoffen bald ausführlicher über die beiden Methene und ihre Umsetzungen berichten zu können.

Mit Klarer war bereits festgestellt, daß das Ätioporphyrin nur unter großen Schwierigkeiten halogenfrei zu erhalten ist. Durch Fraktionierung mit Salzsäure gelang es, ein gebromtes Ätioporphyrin abzutrennen, das noch näher untersucht werden muß. Die Analyse hat auf Mono-brom-ätioporphyrin keine scharf stimmenden Werte ergeben, trotzdem wird es sich sicher um ein Mono-brom-ätioporphyrin handeln. Dies könnte dann in Beziehung zu dem in der IX. Mitteilung beschriebenen Mono-oxy-isoätioporphyrin stehen. Diese und andere Beobachtungen, auf die in der nächsten Mitteilung ausführlicher eingegangen werden soll, lassen einen asymmetrischen Bau des Ätioporphyrins als nicht ausgeschlossen erscheinen.

Endlich haben wir den Bromverbrauch bei der Bromierung des Ätioporphyrins festgestellt. Hier entsteht,

Digitized by Google

wie schon früher mitgeteilt, ein schön krystallisiertes Dibromhydrat eines Tetrabrom-ätioporphyrins, in dem jedoch ein Teil des Broms perbromidartig gebunden ist, und in Analogie zum Tetrachlor-mesoporphyrin haben wir früher hierin einen Beweis für 4 Methingruppen nach der Küsterschen Formulierung angenommen. Dann müßten im ganzen 8 Atome Brom verbraucht und 4 Moleküle Bromwasserstoff entwickelt werden, von denen sich zwei nachweisen lassen müßten, während zwei Moleküle zur Absättigung des Ätioporphyrins zurückzubleiben hätten. Experimentell verbraucht wurden 6 Atome Brom und maximal wurde $^1/_2$ Mol. Bromwasserstoff entwickelt. Diese Zahlen würden besser zur indigoiden Formulierung stimmen.

Bei der Behandlung des bromierten Ätioporphyrins in Chloroformlösung mit Natronlauge wurde ein Monobrom-ätioporphyrin isoliert, das dem aus dem Roh-ätioporphyrin erhaltenen in den Eigenschaften sehr ähnlich, jedoch spektroskopisch von ihm verschieden ist. Gelegentlich der Isolierung des Ätioporphyrins hat Herr Dr. Treibs sehr schöne krystallisierte Pikrate und Styphnate[1]) des Ätioporphyrins sowie allgemein der Porphyrine beobachtet und wird demnächst hierüber berichten.

Die Bromierungsreaktion, auch mit unterbromigsauren Salzen, soll auf alle Porphyrine übertragen werden, und es werden sich dann wohl noch weitere Gesetzmäßigkeiten herausstellen.

Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft danken wir für die Bereitstellung erheblicher Mittel zur Durchführung obiger Arbeit; ebenso sind wir der I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Werk Leverkusen und Höchst a. M., für Überlassung wertvoller Ausgangsmaterialien zu großem Dank verpflichtet.

---

[1]) Das Styphnat des analytischen Ätioporphyrins ist bereits von Willstätter [A. 400, 192 (1913); H. 87, 496 (1913)] beobachtet.

Digitized by Google

Versuche.

Darstellung des Ätio-xantho-porphinogens.

3 g Ätioporphyrin werden mit 300 ccm Chloroform und 60 ccm Eisessig versetzt. Das Ätioporphyrin löst sich nicht völlig in dieser Menge Lösungsmittel. Es wird mit 12 g Bleisuperoxyd $1^1/_2$ Stunden geschüttelt, die braune Lösung filtriert und sofort oder auch nach Stehen über Nacht das Chloroform abdestilliert, der Eisessig zum Schluß im Vakuum verjagt. Der Rückstand wird mit Aceton so lange ausgezogen, als sich dieses noch gelb anfärbt, von Bleisalzen filtriert, stark eingeengt und die Lösung mit Methylalkohol versetzt, durch Einengen das Aceton verjagt. Aus der stark konzentrierten Lösung krystallisiert das gelbe Oxydationsprodukt. Es wird nochmals aus Methylalkohol umkrystallisiert, indem zweckmäßig wieder der Kunstgriff verwandt wird, erst in wenig heißem Aceton (unter Behandeln mit Blutkohle) zu lösen und, wie oben angegeben, die Lösung zu einer methylalkoholischen zu machen, da die Substanz in reinem Methylalkohol viel weniger löslich ist wie in Aceton. Auf diese Art wird die Hauptmenge der Verunreinigung leicht entfernt. Die stark eingeengten methylalkoholischen Mutterlaugen scheiden langsam weitere Krystalle ab.

Nun wird noch zweimal aus heißem Aceton unter Zusatz von wenig Wasser umkrystallisiert. Dabei scheiden sich zuerst intensiv gelbe Octaeder ab und dann blaßgelbe Rhomben. Die erste Krystallart enthält Krystallwasser, die zweite Krystallaceton. Wird nur Aceton verwandt oder die Substanz kalt gelöst und mit kaltem Wasser versetzt, kommt nur die zweite Krystallart heraus, die durch langsames Krystallisieren aus Aceton in sehr großen dicken Einzelkrystallen von Zentimetergröße erhalten wurde.

Die zweite Krystallart hat ab und zu abweichenden Habitus durch Auftreten einer weiteren Fläche. Sie besteht dann aus Sechsecken oder aus Säulen, die am Ende von den typischen Winkeln der Rhomben begrenzt sind.

Beide Formen verwittern leicht. Die Substanz hat

Digitized by Google

keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich bei 318° (korr)., wobei Pyrrole auftreten.

Krystallart I verlor bei 130—140° im Vakuum über P_2O_5 in 3 Tagen 16,1% an Gewicht. 6 Mol. H_2O entsprechen 16,8%.

Krystallart II verlor bei 130—140° im Vakuum unter dauerndem Saugen in 3 Tagen 22,1% an Gewicht, 3 Mol. Aceton entsprechen 21,3%.

Die trockene Substanz ist sehr hygroskopisch und zeigt elektrische Eigenschaften. Aus diesem Grunde machte die Analyse ganz erhebliche Schwierigkeiten. Erst nach dem Trocknen bei 150° im Vakuum ergaben sich leidlich befriedigende Werte.

5,740 mg Subst.: 14,760 mg CO_2, 3,615 mg H_2O. — 3,814 mg Subst.: 0,344 ccm N (19°, 721 mm).

$C_{32}H_{38}N_4O_4$	Ber.:	C 70,81	H 7,06	N 10,33
	Gef.:	„ 70,13	„ 7,06	„ 10,00.

Molekulargewichtsbestimmung durch Siedepunktserhöhung.

0,3360 g Subst. (bei 80° konstant getrocknet) gaben in 45,70 g Aceton 0,026° Siedepunktserhöhung. — 0,2509 g Subst. in 45,60 g Aceton 0,018° Siedepunktserhöhung.

$C_{32}H_{38}N_4O_4$ Ber.: 542,5 Mol.-Gew. Gef.: 483,6, 522,7 Mol.-Gew.

Eine wertvolle Ergänzung der Molekulargewichtsbestimmung ist die Bestimmung der Halogengehalte der Salze des Ätio-xanthoporphinogens (s. unten). Aus diesen Gehalten errechnen sich Zahlen für das Molekulargewicht des Ätioxan-thoporphinogens, die die obigen Werte bestätigen.

Löslichkeit. Leicht löslich in Aceton, Pyridin, Schwefelkohlenstoff. Löslich in Alkohol, Methylalkohol, Essigester, Eisessig, Essigsäureanhydrid, in Phosphoroxychlorid mit roter Farbe. Schwer löslich in Chloroform, Äther, Amyläther, Anisol, heißem Ligroin, heißem Benzol, Äthylmerkaptan. Unlöslich in Wasser, Petroläther.

Mit Hilfe von Aceton läßt sich die Substanz in Äther lösen, in dem sie direkt schwer löslich ist. Nach dem Auswaschen mit Wasser wurde mit konz. Salzsäure geschüttelt. Die Substanz fiel annähernd quantitativ aus als rotes salzsaures Salz. Mit Natronlauge läßt sich nicht alles auf einmal (mit roter Farbe) herausholen, auch nach häufigem Aus-

Digitized by Google

schütteln ist noch ein Teil in Äther gelöst, vielleicht als Natriumsalz, da auch die Farbe in Äther sehr viel intensiver ist wie vorher.

Herr Professor Steinmetz hatte auch hier wieder die Liebenswürdigkeit, die krystallographische Bestimmung vorzunehmen. Wir danken ihm bestens und führen die von ihm erhaltenen Feststellungen hier an:

„*Ätio-xantho-porphinogen*,

1. *mit Krystallwasser.*

Kleine Pseudo-octaeder, doppelbrechend, aber nicht zu entscheiden, ob optisch einachsig als Kombination von Rhomboeder und Basis, oder — was wahrscheinlicher ist — optisch zweiachsig als Kombination zweier prismatischer Formen aufzufassen.

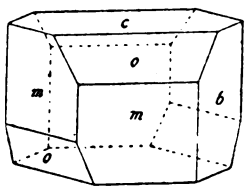
2. *mit Krystallaceton.*

Im mikroskopischen Präparat: Sehr dünne rautenförmige Blättchen mit einem ebenen Winkel von 67—68°; Auslöschung diagonal; Schwingungsrichtung der rascheren Welle ist die lange, Schwingungsrichtung der langsameren Welle die kurze Diagonale. Ebene der optischen Achsen senkrecht zur Blättchenebene, parallel der kurzen Diagonale, wahrscheinlich ist die spitze Bisektrix die Normale zur Blättchenebene. Krystallsystem rhombisch, a : b = 1 : 0,56, wenn man die Blättchenebene als {001}, die Kanten als Spuren von {110} betrachtet. An großen Krystallen, die leider sehr rasch durch Acetonverlust verwittern und daher bisher noch nicht gemessen werden konnten, ist eine vollkommene Spaltbarkeit parallel {001} zu beobachten.

3. *Mit Krystallaceton, makroskopisches Präparat.* Rhombisch bisphenoidisch; $a : b : c = 0{,}669 : 1 : 1{,}095$

Beobachtete Formen: *c* {001}, *b* {010}, *m* {110}, *g* {011}, *o* {111}. Die Krystalle sind entweder tafelförmig nach *c* oder kurzprismatisch parallel der Vertikalachse; stets ist das pseudohexagonale Prisma von *m* und *b* gut entwickelt; das Sphenoid *o* zeigt oft recht breite Flächen; *g* fehlt meistens.

Die Flächen, zumal *c*, *m*, und *b* sind in der Regel rauh und mit Vicinalformen bedeckt.



$m : m = (110) : (1\bar{1}0) =$	—	*67°	33′
$g : c = (011) : (001) =$	47°	36′	47	45
$o : m = (111) : (110) =$	—	*26	55
$o : g = (111) : (011) =$	47	50	47	44
$o : b = (111) : (010) =$	60	17	60	09
$o : m = (111) : (1\bar{1}0) =$	70	6	69	58

Ätio-xanthoporphinogen, 2 fach vergrößert.

Digitized by Google

Vollkommene Spaltbarkeit nach *c*.

Ebene der optischen Achsen ist {010}. Spitze Bisektrix ist die *c*-Achse. Optisch positiv.

Die Substanz verwittert binnen wenigen Minuten, doch behalten die Flächen so viel Glanz, daß auch nach der Verwitterung noch Messungen auszuführen sind."

Absorptionsspektrum im Ultraviolett.

Die methylalkoholische Lösung wurde in einer Verdünnungsreihe mit dem Eisenlichtbogen aufgenommen und zum Vergleich das Spektrum des Ätioporphyrins. Während letzteres bei λ 400 bis 380 $\mu\mu$ ein intensives Band besitzt und das übrige Ultraviolett kontinuierlich schwächt, absorbiert das Ätio-xanthoporphinogen kontinuierlich ab 420 bei der gewählten Konzentration. Interessant ist die Erscheinung im Sichtbaren, daß beim Verdünnen das Violett bei λ 500 stärker absorbiert als in konz. Lösung. Die Erscheinung dürfte auf geringem Wassergehalt des Lösungsmittels beruhen. Wenn man die Substanz in absolutem Methylalkohol oder Aceton löst, ist die Farbe blaß-gelb, um bei Zusatz von Wasser besonders in der Wärme sehr stark an Intensität zu gewinnen.

Die Zahlen auf dem Spektrogramm (S. 248) entsprechen folgenden Lösungen:

1. Reiner Methylalkohol.
2. Ätio-xanthoporphinogen 5 mg in 50 ccm Methylalkohol.
3. „ 1 „ „ 50 „ „
4. „ 0,2 „ „ 50 „ „
5. „ 0,04 „ „ 50 „ „
6. „ 0,008 „ „ 50 „ „
7. Reiner Methylalkohol.
8. Ätioporphyrin, gesättigte Lösung in Methylalkohol.
9. Reiner Methylalkohol.

Schichtdicke: 4,5 cm. Belichtungszeit je 7 Sekunden.

Die Lösungen des Ätio-xanthoporphinogens zeigen im ultravioletten Licht, am besten unter der Quecksilberlampe, grünliche Fluoreszenz.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff.

Die Bestimmung ließ sich nur unter Zuhilfenahme von Pyridin als Lösungsmittel durchführen, da Anisol und Amyläther zu wenig lösen. Damit mußte der Blindwert für Pyridin in Kauf genommen werden, der selten auf 0 zu bringen ist.

Digitized by Google

	Subst. g	Methan ccm	Blind-wert ccm	t °	p mm	V_0	Proc. akt. H	Atome akt. H
Ätio-xantho-porphinogen	0,1267	35,4	7,8	22	714	23,5	0,839	4,50[1])
,,	0,0927	29,0	7,8	21	714	18,0	0,867	4,67[1])
,,	0,0682	18,3	3,2	22	721	12,9	0,850	4,59
,,	0,1158	28,7	2,2	20	717	22,8	0,884	4,75
Na-Salz	0,0510	15,9	1,3	21	712	12,4	1,09	6,11

Die Substanzen sind in kleinen Röhrchen bei 150° konstant getrocknet und möglichst rasch mit dem Röhrchen in das Pyridin eingetragen und unter Erwärmen gelöst worden.

Das Na-Salz des Ätio-xanthophorphinogens ist in Pyridin augenscheinlich nur kolloidal gelöst, da die Lösung trüb erscheint. Die mit Grignard-Lösung, in Iso-amyläther, versetzte Pyridinlösung von Ätioxanthoporphinogen bildet eine rötliche Masse. Auf Zusatz von Wasser wird die Farbe intensiv braunrot, wird Chlorammonium eingetragen, entsteht eine braunrote Lösung, mit mehr Wasser schlägt dann die Farbe nach Gelb um. Es scheinen also lockere Additionsprodukte gebildet worden zu sein.

Na-Salz des Ätioxanthoporphinogens. Versetzt man die hellgelbe Lösung der Substanz in Aceton oder Methylalkohol mit Natronlauge, so färbt sich dieselbe intensiv orange. Das Na-Salz scheidet sich in orangefarbenen Nädelchen ab, wenn man die methylalkoholische Lösung mit wenig NaOH versetzt und den Methylalkohol zum Teil wegkocht.

4,386 mg Subst.: 10,255 mg CO_2, 2,645 mg H_2O. — 4,837 mg Subst.: 11,470 mg CO_2, 2,750 mg H_2O. — 4,017 mg Subst.: 0,351 ccm N (17°, 720 mm). — 3,692 mg Subst.: 0,450 mg Na_2SO_4.

$C_{32}H_{37}N_4O_4Na$.

Ber.	C 68,05		H 6,61		N 9,93	Na 4,08
Gef.	„ 64,05	64,67	„ 6,75	6,36	„ 9,74	„ 3,95.

Die Substanz einer anderen Darstellung ergab andere Analysenwerte.

4,745 mg Subst.: 10,195 mg CO_2, 2,790 mg H_2O. — 5,081 mg Subst.: 0,377 mg Na_2SO_4

Gef. C 58,60 H 6,59 Na 2,40.

[1]) Diese Bestimmungen hat Herr Dr. v. Werder im Staatslaboratorium durchgeführt; wir sind ihm dafür zu großem Dank verpflichtet.

Digitized by Google

Anscheinend ist das Na-Salz irregulär zusammengesetzt, vielleicht eine Art Adsorptionsverbindung. Zur Bestimmung des aktiven Wasserstoffs hat die zweite Substanzprobe gedient, auf den Wert 6 darf man deshalb kein sehr großes Gewicht legen.

Das Na-Salz dissoziiert mit Wasser; Lackmuspapier wird gebläut. Löst man es in Methylalkohol, verdünnt mit Äther und entmischt mit Wasser, so ist die Substanz quantitativ mit blasser Farbe im Äther.

Salzsaures Salz. Die Lösung des Ätio-xantho-porphinogens in Aceton färbt sich auf Zusatz von wenig konz. Salzsäure bräunlichrot, es krystallisiert alsbald das salzsaure Salz in roten Nädelchen. Das Salz ist in Aceton etwas löslich. Auf Wasserzusatz schlägt die rote Farbe wieder in Gelb um.

58 mg Subst. verloren in zwei Tagen im Vakuum bei Zimmertemperatur über KOH und P_2O_5 8,9 mg = 15,3 Proc. 6 Mol. H_2O = 15,7 Proc.

3,813 mg Subst.: 9,225 mg CO_2, 2,260 mg H_2O. — 6,178 mg Subst.: 1,638 mg AgCl. — 4,244 mg Subst.: 0,363 ccm N (19°, 717 mm).

$C_{32}H_{39}N_4O_4Cl$	Ber.	C 66,34	H 6,79	N 9,68	Cl 6,13
	Gef.	„ 65,98	„ 6,63	„ 9,42	„ 6,56.

Daß der Verlust beim Trocknen des Salzes nicht durch Abgabe von HCl bedingt ist, daß das Xanthoporphinogen mithin nur einbasisch reagiert, wird durch Analyse des lufttrocknen salzsauren Salzes bewiesen.

5,717 mg Subst.: 1,194 mg AgCl.

$C_{32}H_{39}N_4O_4Cl.6H_2O$ Ber. Cl 5,17 Gef. Cl 5,17.

Bromwasserstoffsaures Salz. Fügt man zur Acetonlösung konz. wäßrige Bromwasserstoffsäure, so tritt auch der Farbumschlag auf wie mit Salzsäure. Das Bromhydrat fällt jedoch erst beim Wegkochen der Hauptmenge des Acetons in roten Nädelchen aus. Das HBr-Salz löst sich in Aceton leicht, es dissoziiert leichter mit Wasser; während das krystallisierte salzsaure Salz durch Wasser nicht verändert wird, wird das Bromhydrat zerlegt. Es wurde bei Zimmertemperatur ebenso wie das salzsaure Salz bis zur Konstanz getrocknet.

Digitized by Google

4,371 mg Subst.: 9,775 mg CO_2, 2,500 mg H_2O. — 6,262 mg Subst.: 1,987 mg AgBr. — 2,894 mg Subst.: 0,255 ccm N (19°, 718 mm).

$C_{32}H_{39}N_4O_4Br$	Ber. C	61,61	H	6,31	N	8,99	Br	12,82
	Gef. „	60,99	„	6,40	„	9,72	„	13,50.

Einwirkung von flüssigem Bromwasserstoff.

Über 0,1 g Substanz wurden im Bombenrohr ungefähr 5 ccm flüssiger Bromwasserstoff kondensiert, das zugeschmolzene Rohr 1 Tag lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann wurde unter Tiefkühlung geöffnet. Die Substanz bildet eine rötlich-schwarze Suspension. Nach dem Abdestillieren des Bromwasserstoffs ging der Körper in ganz kurzer Zeit unter Abgabe von Bromwasserstoff in eine rote Substanz über, wahrscheinlich das Monobromhydrat des Xanthoporphinogens, während die schwarze Substanz ein höheres Bromhydrat darstellen dürfte. Einwandfreie Analysen waren leider nicht durchzuführen. Die Bromwerte lagen bei beiden Substanzen zu tief. Wahrscheinlich war im Innern der Substanzteilchen infolge völliger Unlöslichkeit im flüssigen Bromwasserstoff unangegriffenes Ausgangsmaterial eingeschlossen. Behandlung mit Aceton—Wasser ergab unverändertes Ausgangsmaterial.

Einwirkung von Brom auf das Ätio-xanthoporphinogen.

Getrocknete Substanz wurde mit Brom übergossen. Es findet Reaktion statt, die Substanz geht in Lösung, scheidet sich jedoch bald wieder ab in schokoladenbraunen Krystallen. Wenn die Substanz nicht sehr scharf getrocknet war, entweicht etwas HBr. Läßt man das überschüssige Brom abdampfen, so hinterbleibt eine braune Krystallisation, die beim Liegen an der Luft Brom abgibt und dabei langsam rot wird. Auch beim Waschen mit Chloroform wird Brom weggenommen, mit Aceton wird Bromaceton gebildet. Die schokoladenbraune Substanz ist also ein lockeres Additionsprodukt mit Brom. Das Perbromid wurde sofort nach dem Abdampfen des überschüssigen Broms analysiert.

16,128 mg Subst.: 20,630 mg AgBr.

$C_{32}H_{38}N_4O_4Br_8$ Ber. Br 54,10 Gef. Br 54,44.

Das Perbromid hatte nach $1^1/_2$ Stunden den Geruch nach Brom verloren und war rein ziegelrot.

6,083 mg Subst.: 5,654 mg AgBr.

$C_{32}H_{38}N_4O_4Br_4$ Ber.: Br 37,06 Gef. Br. 39,56.

Digitized by Google

Die mit Chloroform gewaschene Substanz, bei Zimmertemperatur über KOH konstant getrocknet, ergab folgenden Br-Gehalt:

1,992 mg Subst.: 0,703 mg AgBr.

$C_{32}H_{37}N_4O_4Br$ Ber. Br 12,83 Gef. Br 15,02.

Diese sämtlichen Substanzen werden mit Wasser gelb. Beim Umkrystallisieren aus Aceton mit Wasser wird das gelbe Ausgangsmaterial in den typischen Rhomben zurückerhalten. Bei der Berechnung der Analysenzahlen ist Wasserstoff mit H_{39} angenommen worden; die Zahl steht natürlich nicht ganz fest, da möglicherweise ein Teil der Substanz tiefergehend verändert wurde und Bromwasserstoff gebildet hat. Die letztere Fraktion könnte vielleicht mit dem bromwasserstoffsauren Ätio-xanthoporphinogen identisch sein.

Das Ätio-xanthoporphinogen gibt keine Metallkomplexsalze. Bei der trockenen Destillation treten Pyrrole in beträchtlicher Menge auf, die Ehrlichsche Reaktion ist stark positiv. Erhitzen mit 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxypyrrol in konz. HCl gab keine Reaktion (Methenbildung). Dieses Pyrrol ist ein typisches Abfangmittel für Aldehydgruppen, die es anderen Pyrrolen glatt entreißt, um sich damit zu Methen zu kondensieren.[1])

Konz. Schwefelsäure löst mit gelbgrüner Farbe, nach 2 Tagen ließ sich die Substanz noch unverändert isolieren. Etwas Substanz in Essigsäureanhydrid gelöst gibt eine schwachgelbe Lösung, mit einer Spur Schwefelsäure färbt sich die Lösung intensiv braunrot. Beim kurzen Kochen fand keine tiefere Einwirkung statt. Nach stundenlangem Kochen mit Essigsäure-anhydrid und wasserfreiem Natriumacetat war ein Teil der Substanz verändert, ohne daß ein definiertes Produkt isoliert werden konnte, der Rest war unverändertes Ausgangsmaterial.

20-proc. Überchlorsäure bildet kein Salz. Ein Pikrat konnte nicht beobachtet werden.

Mit Phenylhydrazin, Hydroxylamin, Benzoylchlorid, Acetylchlorid, Jodmethyl, Dimethylsulfat, methylalkoholischer HCl konnten keine Umsetzungen erzielt werden. Eine kata-

[1]) H. Fischer und M. Schubert, B. 56, 1204 (1923).

Digitized by Google

lytische Hydrierung konnte weder mit Platin- noch Palladiummohr in Eisessig in der Kälte und beim Sieden erzwungen werden. Äthylmerkaptan wurde bei 150° zur Einwirkung gebracht, die Substanz war nach dem Erkalten unverändert in prachtvollen Octaedern mit Krystallmerkaptan auskrystallisiert. Keten wirkte bei Zimmertemperatur nicht ein. Mit siedendem Phosphortrichlorid und mit Thionylchlorid konnte nur salzsaures Salz erhalten werden. Phosphorpentachlorid in Phosphoroxychloridlösung reagierte ebenfalls nicht weiter. Blausäure konnte nicht angelagert werden. Methyl- und Äthylmagnesiumjodid lagern kein Alkyl an. Mit Bromcyan wurde keine Umsetzung erzielt. Seide wird nicht angefärbt.

Das Ätio-xanthoporphinogen ist demnach ein äußerst stabiler Körper. Erhitzen mit Wasser auf 220° bleibt ohne Einwirkung; Kaliummethylat wirkt ebenfalls bei 220° nicht ein, nach einigem Stehen waren aus der Lösung derbe Krystalle des Kaliumsalzes krystallisiert.

5,932 mg Subst.: 0,810 mg K_2SO_4.

$C_{32}H_{37}N_4O_4K$ Ber. K 6,73 Gef. K 6,13.

Natriumnitrit wirkt in siedendem Eisessig nicht ein, auch nicht in kalter 50-proc. Schwefelsäure.

Gegen Jodwasserstoffsäure ist die Substanz sehr beständig. Nach stundenlangem Erhitzen im siedenden Wasserbad mit Jodwasserstoff-Eisessig ist nur ein Teil aufgespalten zu Pyrrolen, während ein Teil unverändert als jodwasserstoffsaures Salz auskrystallisiert ist. Zusatz von Phosphoniumjodid hat keine erhöhte Wirkung.

Abbau durch thermische Zersetzung.

Im Schwertkölbchen wurden 0,5 g Substanz im Vakuum bei 320—330° Metallbadtemperatur zersetzt, zum Schluß wurde bis auf 350° erhitzt. Zu Anfang wurde eine Spur krystallisiertes Sublimat beobachtet, dann trat ein leicht flüssiges, helles Destillat auf, das 29 mg wog, daneben zähe braune Tropfen. Das mit Äther herausgelöste Destillat wurde in essigsaure Lösung gebracht und mit 10 ccm 4-proc.

Digitized by Google

Sublimatlösung gefällt. Aus dem Filtrat wurde das überschüssige Quecksilber mit Schwefelwasserstoff gefällt und dann alkalisch ausgeäthert. So wurde eine sehr geringe Menge Substanz erhalten, die durch Sublimieren in schräg abgeschnittenen Blättchen krystallisiert wurde, also sicher kein Phyllopyrrol war, das stets in charakteristischen quadratischen Blättchen auftritt. Der Quecksilberniederschlag wurde in warmer essigsaurer Lösung mit Schwefelwasserstoff zerlegt, dann wurde alkalisch ausgeäthert. Aus der eingedampften Lösung konnte mit Pikrinsäure kein Pikrat abgeschieden werden. Mit Diazobenzolsulfosäure kuppelten die Pyrrole grünstichig-gelb und es fiel ein geringer Niederschlag aus, der auf dem Filter sich als rein blau erwies. Der Rest wurde in üblicher Weise[1]) mit Ameisensäure auf Ätioporphyrin verarbeitet, das in geringer Menge spektroskopisch nachweisbar war. Blauer Azofarbstoff und Porphyrinreaktion beweisen die Bildung von Opsopyrrol.

Abbau durch Ozon.

Die Chloroformsuspension von 2 g Substanz wurde 8 Stunden mit Ozon behandelt, es war völlige Lösung eingetreten, die schwach gelbe Lösung wurde im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur zur Trockne gebracht, das rückständige Öl mit warmem Wasser behandelt. In Wasser ließ sich Wasserstoffsuperoxyd mit Jodstärkepapier nachweisen, beim Verdunsten schied die Lösung Krystalle aus, die sich als unreine *Oxalsäure* erwiesen.

4,881 mg Subst.: 4,150 mg CO_2, 1,885 mg H_2O.

$C_2H_2O_4$	Ber.	C 26,67	H 2,24
	Gef.	„ 23,19	„ 4,32.

Zersetzungspunkt 180°, reine Oxalsäure Zersetzungspunkt 189°. Die Säure bildete ein in Essigsäure unlösliches Ca-Salz.

Die Hauptmenge der Abbauprodukte war in Wasser unlöslich, löste sich jedoch fast quantitativ in Ammoniak. Es gelang nicht, eine Krystallisation zu erzielen.

[1]) A. 450, 144 (1926).

Digitized by Google

An der Wand des Ozonisierungsgefäßes hatte sich etwas weißer Beschlag gebildet, der sich in Wasser löste und als Chlorammonium identifiziert wurde. (Das Chlor stammt selbstverständlich aus dem Chloroform.) Dies zeigt, daß mindestens ein Teil der Stickstoffatome für die Bindung des Sauerstoffs ausscheidet.

In der gleichen Weise wurde Ätioporphyrin ozonisiert mit gleichem Ergebnis. Es ließen sich Oxalsäure und Salmiak nachweisen.

Quantitative Ozonisierung.

Das Auftreten von Salmiak wurde zu einer Bestimmung des gebildeten Ammoniaks ausgenutzt. 50 mg Substanz wurden in 20 ccm Chloroform ozonisiert bis zur Farblosigkeit ($1^1/_2$—2 Stunden). Die Chloroformlösung wurde dann mit Wasser einmal durchgeschüttelt, der Chlorammoniumbelag aus dem Ozonisierungsgefäß herausgespült und in der Preglschen Mikro-Kjeldahlapparatur das Ammoniak bestimmt.

Verbrauch 18,72 ccm $^n/_{100}$-HCl = 3,20 mg NH_3.

Bei einem zweiten Versuch wurde die Ozonisierung in Gegenwart von 3 Tropfen konz. Salzsäure ausgeführt, um festzustellen, ob die aus Chloroform abgespaltene Säure genügt, alles Ammoniak zu binden.

Verbrauch 19,50 ccm $^n/_{100}$-HCl = 3,32 mg NH_3.

Für $C_{32}H_{38}N_4O_4$ berechnen sich für 2 Ammoniak 3,14 mg.

Zwei der Stickstoffatome werden also in Form von Ammoniak wiedergefunden.

Ebenso wurde mit Ätioporphyrin verfahren. 50 mg Ätioporphyrin wurden unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure ozonisiert, die Zeit bis zum Auftreten der Farblosigkeit betrug 4—5 Stunden.

1. Verbrauch 16,48 ccm $^n/_{100}$-HCl = 2,8 mg NH_3.
2. Verbrauch 12,17 ccm $^n/_{100}$-HCl = 2,05 mg NH_3.

$C_{32}H_{38}N_4$ ergibt für 2 NH_3 berechnet 3,49 mg.

Die Aufspaltung verläuft nicht so glatt wie beim Ätioxanthoporphinogen, aber prinzipiell nicht verschieden.

Oxydation mit Bleisuperoxyd in schwefelsaurer Lösung.[1])

0,500 g Substanz wurden in 20 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und 30 g Eis zugesetzt. Die intensive Olivfarbe

[1]) Willstätter u. Asahina, A. 373, S. 227 (1910).

Digitized by Google

schlägt nach Rot um und es scheidet sich das schwefelsaure Salz des Xanthoporphinogens aus (das durch mehr Wasser zerlegt wird). 10 g Bleidioxyd wurden unter Eiskühlung langsam eingetragen und dann über Nacht gerührt. Das rote Salz war jetzt völlig verschwunden. Nach dem Absaugen des Bleiniederschlags wurde oft ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Sodalösung gewaschen, auf ein kleines Volumen eingedampft, mit etwas Pottasche getrocknet. Die Lösung wurde in ein zweifach verengtes kleines Reagensglas gefüllt, durch Evakuieren der Äther verdunstet und im Vakuum abgeschmolzen. Es bleibt ein Röhrchen, das eine Einschnürung trägt. Nun wird bei ungefähr 100° aus der einen Rohrhälfte in die andere sublimiert. Bei quantitativer Arbeitsweise konnten 14 mg *Methyläthylmaleinimid* gewonnen werden, das durch Mischschmelzpunkt und Geruch identifiziert wurde. Die saure Lösung, zu der das Soda-Waschwasser hinzugefügt war, wurde nunmehr am Extraktionsapparat einige Tage lang extrahiert. Aus der eingeengten ätherischen Lösung wurden mit Petroläther Schmieren gefällt, dann schieden sich hygroskopische Krystalle einer Säure ab, die als solche nicht rein zu gewinnen war, jedoch als Ammoniumsalz aus Wasser–Aceton leicht rein erhalten wurde. Es war *Oxalsäure.*

Ammoniumsalz. 4,651 mg Subst.: 3,335 mg CO_2, 2,840 mg H_2O. — 1,905 mg Subst.: 0,363 ccm N (18°, 723 mm).

$C_2H_8O_4N_2$	Ber.	C 19,35	H 6,50	N 22,58
	Gef.	„ 19,56	„ 6,83	„ 21,24.

Die geringe Ausbeute an Methyläthylmaleinimid ließ vermuten, daß unter den Bedingungen der Oxydation eine wesentliche Menge zerstört wurde.

0,5 g Methyläthylmaleinimid wurden 60 Stunden lang in 50 ccm 40-proc. Schwefelsäure mit 10 g Bleidioxyd unter Rühren oxydiert. [1]) Nur 34 mg Ausgangsmaterial wurden wiedergewonnen. Als Oxydationsprodukt ließ sich Oxalsäure fassen.

Oxydation mit Salpetersäure.

Fein gepulvertes Ätio-xanthoporphinogen wurde in Salpetersäure (d = 1,4) eingetragen. Die Substanz bildete alsbald rotes salpeter-

[1]) Willstätter u. Asahina, a. a. O. arbeiteten bei 0°.

Digitized by Google

saures Salz, das nach etwa 14 Tagen verschwunden war. Durch Ausäthern der verdünnten Lösung war *Methyläthylmaleinimid* zu gewinnen, daneben entstanden in Natronlauge lösliche gelbe Substanzen. Aus Aceton–Wasser ließ sich eine sehr geringe Menge krystallisiertes Produkt erhalten, das sicher vom Ausgangsmaterial verschieden ist.

Quantitativ durchgeführte Oxydation mit Salpetersäure.

Es zeigte sich, daß man durch rasches Erhitzen mit Salpetersäure den Abbau schonend durchführen kann.

Je 10,0 mg Substanz wurden mit 4 ccm HNO_3 (d = 1,48) rasch zum Sieden erhitzt und durchschnittlich 45 Sekunden gekocht. Die dunkelgelbe Lösung hellt sich auf und dunkelt wieder nach und ist zum Schluß hellgelb. Dann wurde mit der vielfachen Menge Wasser rasch verdünnt und viermal ausgeäthert, die ätherische Lösung mit möglichst wenig Sodalösung gewaschen, eingeengt, mit Pottasche getrocknet und ein in Äther gelöstes gelbes Natronsalz so zum größten Teil entfernt. In einem Sublimierröhrchen der oben beschriebenen Art wurde in der gleichen Weise sublimiert. Die Ausbeute wechselte bei zahlreichen Versuchen stark. Einmal wurden als Maximalausbeute 3,7 mg restlos krystallisiertes Methyläthylmaleinimid gewonnen. Theoretisch wären für die 4 Pyrrolkerne aus 10 mg Ätio-xanthoporphinogen 10,02 mg Imid zu erwarten, für einen Kern also 2,5 mg. Andere Ausbeuten waren 2,0 mg, 2,9 mg, 3,2 mg und aus 30 mg Ausgangsmaterial 9,9 mg Imid.

Besser reproduzierbar war ein anderes Oxydationsverfahren. Es wurde in der Kälte mit einem Gemisch von Eisessig und Salpetersäure gearbeitet.

Je 10,0 mg Xanthoporphinogen wurden mit 2 ccm Eisessig und 2 ccm Salpetersäure (d = 1,48) übergossen und nach 5—7 stündiger Belichtung mit der Sonne (im Glasgefäß) in Krystallisierschalen im Vakuumexsiccator über Natronkalk zur Trockne gebracht, was nach etwa 24 Stdn. erreicht war. Mit etwa 2 ccm Äther wurde quantitativ in ein kleines Reagensrohr gespült, die Lösung $^1/_2$ Stunde mit wenig Pottasche behandelt und wie oben sublimiert. Ausbeuten an sublimiertem Imid: 4,1, 4,1, 4,4, 4,1 mg.

Digitized by Google

Zur Kontrolle wurde Methyläthylmaleinimid ebenso behandelt, jedoch nur bei einem der Versuche (1) 2 Stunden in der Sonne belichtet. Ausbeuten von je 10,0 mg eingesetztem Imid: 9,1, 9,7, 8,7 mg unverändertes Ausgangsmaterial.

Photooxydation.

Je 10 mg Ätio-xanthoporphinogen wurden in Quarzgefäßen der Julisonne ausgesetzt. In Aceton und Chloroform war nach 1 Tag völlige Entfärbung eingetreten. Die Lösung in Eisessig erwies sich als viel stabiler, nach 3 Wochen war noch schwache Gelbfärbung vorhanden. Nach dem Geruch zu urteilen, scheint Methyläthylmaleinimid aufzutreten, das jedoch nicht krystallisiert erhalten werden konnte, es entstehen außerdem noch Nebenprodukte.

Reduktion mit Natriumamalgam.

0,2 g Substanz wurden in 20 ccm Methylalkohol mit 1 ccm Eisessig versetzt und mit 4 g 3-proc. Natriumamalgam reduziert. Das gebildete Ätioporphyrin krystallisierte aus und wurde nach 2 Stunden abgesaugt. Es enthält Halogen, trotzdem der gelbe Körper völlig halogenfrei ist. Das Ätioporphyrin nimmt die Spuren Halogen der Reagenzien beim Entstehen auf und ist zum Teil halogeniert. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Pyridin ist das Halogen nicht zu entfernen, dagegen wird eine geringe Menge einer Verunreinigung abgetrennt, die einen intensiven Streifen bei λ 650 besitzt.

4,636 mg Subst.: 13,530 mg CO_2, 3,420 mg H_2O. — 3,386 mg Subst.: 0,365 ccm N (21°, 718 mm). — 7,714 mg Subst.: 0,124 mg AgX.

$C_{32}H_{38}N_4$	Ber. C 80,28	H 8,01	N 11,71		
	Gef. „ 79,66	„ 8,25	„ 11,81	Cl 0,40 (Br 0,68).	

In Methylalkohol allein entsteht Ätioporphyrin nur spurenweise, in Eisessig allein scheint es mit Natriumamalgam nicht gebildet zu werden.

Neben Ätioporphyrin wurden 2 Nebenprodukte krystallisiert isoliert, eine blaugrüne und eine braune Substanz, die noch näher untersucht werden sollen.

Digitized by Google

Reduktion des Ätio-xanthoporphinogens mit Zinkstaub–Eisessig.

0,2 g Substanz (krystallacetonhaltig) wurden in 10 ccm Eisessig gelöst, mit 0,5 g Zinkstaub 3 Minuten gekocht, dann wurde abgegossen und mit viel Wasser gefällt. Umkrystallisiert wurde aus heißem Aceton mit wenig heißem Wasser. Ausbeute: 0,17 g. Der Körper krystallisierte in farblosen sechseckigen Blättchen, die sich allmählich braun färben. Die Lösung ist ziemlich luftempfindlich, sie färbt sich rasch braun. Zersetzungsp. 297° (korr.). Ab 250° Verfärbung. Die Schmelze enthält Porphyrin, während die des Ätioxanthoporphinogens davon frei ist.

0,1624 g Substanz verloren im Vakuum über P_2O_5 in 5 Tagen bei 80° (tagsüber wurde mit der Saugpumpe ständig gesaugt) 0,0570 g an Gewicht = 35,1 Proc. 7 Mol. Krystallaceton entsprechen 36,1 Proc.

4,045 mg Subst: 11,025 mg CO_2, 2,985 mg H_2O. — 3,264 mg Subst.: 0,317 ccm N (17°, 723 mm).

$C_{33}H_{42}N_4O_2$	Ber.	C 74,66	H 8,23	N 10,89
	Gef.	„ 74,33	„ 8,07	„ 10,86.

Die Substanz bildet kein Na-Salz, wohl aber ein salzsaures Salz. Die methylalkoholische Lösung färbte sich mit wenig konz. Salzsäure intensiv gelb und es fiel sofort ein äußerst feiner Niederschlag, der nach dem Kochen aus feinen gelben Nädelchen des salzsauren Salzes bestand, das in Methylalkohol fast unlöslich ist. Beim Trocknen über P_2O_5 im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur erleidet das Chlorhydrat keinen Gewichtsverlust.

3,468 mg Subst.: 0,702 mg AgCl.

$C_{33}H_{43}N_4O_2Cl$	Ber.	Cl 6,44	
$C_{33}H_{43}N_4O_2Cl \cdot 6H_2O$	„	„ 5,38	Gef. 5,01.

Die Substanz gibt beim Behandeln mit Natriumamalgam in Methylalkohol und wenig Eisessig *Ätioporphyrin.*

Eisen und Aluminium reduzieren in siedendem Eisessig nicht. Magnesium wirkt dagegen rasch ein unter Porphyrinbildung.

Einwirkung von Bromwasserstoff—Eisessig auf Ätio-xanthoporphinogen.

0,2 g Substanz wurden mit 5 ccm Bromwasserstoff-Eisessig 4 Stunden lang auf 140—145° erhitzt. Nach dem Erkalten zeigte es

Digitized by Google

sich, daß keine Einwirkung stattgefunden hatte, die Röhre war vom Krystallbrei des bromwasserstoffsauren Salzes erfüllt, darauf wurde weitere 4 Stunden auf 160° erhitzt. Der blau-violette Inhalt der Röhre wurde mit Eisessig aufgenommen, ein Teil der Substanz, der scheinbar krystallisiert war, löste sich nicht, auch Pyridin nahm nur wenig davon auf. Die zersetzte Masse hatte die Krystallstruktur des bromwasserstoffsauren Xanthoporphinogens beibehalten.

Das Gelöste erwies sich als ein sehr komplexes Gemisch von Farbstoffen. Fünf Farbstoffe konnten krystallisiert erhalten werden, deren nähere Untersuchung noch aussteht.

Physiologisches Verhalten.

Zwei weißen Meerschweinchen wurden je 10 mg Ätioxanthoporphinogen subcutan injiziert. Die Lösungen waren hergestellt durch Lösen in 1 ccm Äthylalkohol, Versetzen mit 5 ccm Wasser, das sehr wenig Natronlauge enthielt und kurzes Aufkochen.

Eines der Tiere starb nach 2 Tagen, das andere war vorher und nachher je 3 Tage chlorophyllfrei ernährt worden. Bei beiden Tieren war an und in der Nähe der Injektionsstelle eine gelbe Abscheidung eingetreten. In Galle und Darm ließ sich Ätioporphyrin nicht nachweisen, auch nicht mit der empfindlichen Fluorescenzreaktion.

Weitere Oxydationsversuche des Ätioporphyrins mit Bleitetracetat.

Um besser definierte Mengen an Oxydationsmittel verwenden zu können und eventuell ein Zwischenprodukt der Oxydation zu fassen, wurde anstelle von Bleidioxyd Bleitetracetat angewendet, das ja ohne Zweifel das eigentliche Oxydationsmittel darstellt.

0,5 g Ätioporphyrin wurden in 60 ccm Chloroform und 10 ccm Eisessig mit 2,5 g Bleitetracetat behandelt, das im Laufe von 10 Stunden unter Rühren eingetragen wurde. Die Aufarbeitung geschah analog dem obigen Versuch. Es entstand in guter Ausbeute das Xanthoporphinogen.

Je 50 mg Ätioporphyrin wurden in 10 ccm Chloroform und 0,5—2 ccm Eisessig mit Mengen von 50—150 mg Bleitetracetat $^1/_2$ Stunde oxydiert. Xanthoporphinogen konnte nicht isoliert werden. Neben wechselnden Mengen

Digitized by Google

von unverändertem Ätioporphyrin wurde ein halogeniertes Ätioporphyrin gefunden, das nicht in 6-proc. Salzsäure ging und aus stärkerer HCl als blaugrünes HCl-Salz ausflockte. Aus Chloroform–Methylalkohol wurde die Substanz in braunen Nadeln erhalten. Auf dem 305° heißen Preglblock aufgetragen schmolz die Substanz, während bei langsamem Anheizen kein Schmelzpunkt zu beobachten war. Bei der Halogenbestimmung zeigte sich schon an der Farbe des Halogensilbers, daß wahrscheinlich ein Dichlor-ätioporphyrin vorlag. Das Chlor mußte also dem Chloroform entstammen.

2,885 mg Subst.: 7,510 mg CO_2, 1,845 mg H_2O. — 2,703 mg Subst.: 7,020 mg CO_2, 1,720 mg H_2O. — 2,195 mg Subst.: 0,955 mg AgCl.

$C_{32}H_{36}N_4Cl_2$ Ber. C 70,18 H 6,63 Cl 12,95
Gef. „ 71,00, 70,83 „ 7,16, 7,12 „ 10,76.

Äther-Spektrum:
I. 632,0; II. $\underbrace{591{,}0—574{,}0}_{582{,}5}$; III. $\underbrace{569{,}3—566{,}5}_{567{,}9}$; IV. $\underbrace{539{,}5—531{,}6}_{535{,}0}$
V. $\underbrace{513{,}7—493{,}2}_{503{,}5}$; Endabsorption 435.
Reihenfolge der Intensität: V, II, IV, III, I.
Spektrum in 15-proc. HCl:
$\underbrace{576{,}7—553{,}1}_{564{,}9}$; Endabsorption 542.

Daß unter den Bedingungen der Oxydation Chlor auftritt, läßt sich leicht zeigen. Chloroform wurde mit etwas Eisessig und Bleitetracetat versetzt und dann ein langsamer Stickstoffstrom durchgeleitet. Im Verlauf von 1 Stunde hatte sich vorgelegte angesäuerte Jodkalium–Stärkelösung stark gebläut.

Bei der Oxydation von Ätiohämin mit Bleidioxyd in Chloroform–Eisessig tritt kein Ätio-xanthoporphinogen auf, krystallisierte Produkte waren nicht zu fassen.

Isolierung eines Monobrom-ätioporphyrins aus synthetischem Ätioporphyrin.

Das nach H. Fischer und Klarer[1]) erhaltene Ätioporphyrin ist stets bromhaltig, und nur unter großen

[1]) A. **448**, S. 186 (1926).

Digitized by Google

Schwierigkeiten halogenfrei zu erhalten. Durch Fraktionierung mit Salzsäure gelang es, ein bromiertes Ätioporphyrin abzutrennen.

0,5 g gut krystallisiertes Ätioporphyrin wurden in 150 ccm siedendem Pyridin gelöst, die Lösung in 2 Liter Äther gegossen, mit sehr verdünnter Salzsäure das Pyridin herausgewaschen und dann fraktioniert. Es wurde mit viel 5-proc. HCl erschöpfend ausgezogen, die Extrakte jeweils mit Äther gründlich gewaschen und dann auf einen 6-proc. Salzsäureextrakt und eine Restätherlösung hingearbeitet.

Aus dem Restäther ließ sich durch Umkrystallisieren aus Chloroform–Methylalkohol ein Körper isolieren, der in schmetterlingsähnlichen Zwillingskrystallen krystallisierte und sich als Monobrom-ätioporphyrin erwies. Dieser Körper ist schwerer löslich als Ätioporphyrin, weshalb er durch Umkrystallisieren des Porphyrins nur schwierig zu entfernen ist. Ausbeute 21 mg. Schmelzp. 392° (unkorr. Preglblock).

3,707 mg Subst.: 1,054 mg AgBr.

$C_{32}H_{37}N_4Br$ Ber. Br 14,34 Gef. Br 12,10.

Die Substanz war demnach nicht vollkommen rein.

Die Farbe der Lösungen ist die gleiche wie die des Ätioporphyrins.

In Äther hat der Körper folgendes Spektrum:

I. $\underbrace{623{,}9—621{,}5}_{622{,}7}$; II. 596,2; III. $\underbrace{583{,}3—571{,}9}_{577{,}6}$; IV. $\underbrace{569{,}0—566{,}8}_{567{,}9}$;
V. $\underbrace{538{,}7—525{,}5}_{532{,}1}$; VI. $\underbrace{509{,}6—488{,}0}_{498{,}8}$; Endabsorption 430.

Das Spektrum ist unschärfer wie das des Ätioporphyrins, aber völlig gleich gebaut, ebenso das saure Spektrum.

In 15-proc. HCl:

I. $\underbrace{600{,}5—590{,}8}_{595{,}6}$; II. $\underbrace{578{,}5—568{,}6}_{573{,}6}$; III. $\underbrace{558{,}0—544{,}2}_{551{,}1}$.

Behandelt man das gemäß den Angaben auf S. 242 gewonnene Bromierungsprodukt des Ätioporphyrins in Chloroformlösung mit NaOH und krystallisiert das Produkt aus Chloroform-Methylalkohol, so erhält

Digitized by Google

man ein zweites Monobrom-ätioporphyrin, das dem oben beschriebenen Körper sehr nahe steht. Schmelzp. 386° (unkorr.) auf dem Preglblock.

3,926 mg Subst.: 1,076 mg AgBr.

$C_{32}H_{37}N_4Br$ Ber. Br 14,34 Gef. Br 11,69.

Das Brom sitzt anscheinend etwas labil, daher bei den beiden Monobrom-porphyrinen die niederen Bromwerte.

Spektroskopisch ist eine geringe Abweichung von dem ersten Körper festzustellen. Streifen V des Äther-Spektrums ist unsymmetrisch.

538,9 ... 532,5 ... $\underbrace{527{,}6—524{,}2}_{525{,}9}$ ... 520,5.

Zum Vergleich wurde das Bromhydrat des Ätioporphyrins hergestellt. Aus ätherischer Lösung wurde das Porphyrin mit 10-proc. Bromwasserstoffsäure ausgezogen, die filtrierte Lösung auf das doppelte Volumen verdünnt. In 2 Tagen war die Hauptmenge des Bromhydrats in Tetraedern auskrystallisiert.

3,257 mg Subst.: 1,900 mg AgBr.

$C_{32}H_{40}N_4Br_2$ Ber. Br 24,96 Gef. Br 24,82.

Das Bromhydrat wird beim Schütteln mit Äther und Natronlauge leicht zerlegt, während das Monobrom-ätioporphyrin unverändert bleibt.

Ein Versuch, Ätioporphyrin und Iso-ätioporphyrin durch häufiges Umkrystallisieren aus siedendem Pyridin völlig halogenfrei zu machen, schlug fehl. Es folgen die Analysen des reinsten Materials:

5 mal aus Pyridin krystallisiertes Ätioporphyrin zeigte, auf den heißen Block aufgetragen, den Schmelzp. 402° (unkorr.).

4,352 mg Subst.: 12,755 mg CO_2, 3,105 mg H_2O. — 3,259 mg Subst.: 0,351 ccm N (21°, 720 mm). — 14,267 mg Subst.: 0,180 mg AgX.

$C_{32}H_{38}N_4$ Ber. C 80,28 H 8,01 N 11,71

Gef. „ 79,75 „ 7,98 „ 11,84 Br 0,54 (Cl 0,31).

3 mal aus heißem Pyridin umkrystallisiertes Iso-ätioporphyrin schmolz auf dem Preglblock bei 368° (unkorr.).

3,831 mg Subst.: 11,235 mg CO_2, 2,800 mg H_2O. — 3,276 mg Subst.: 0,355 ccm N (21°, 718 mm). — 10,054 mg Subst.: 0,116 mg AgX.

Gef. C 79,99 H 8,22 N 11,87 Cl 0,29 (Br 0,49).

Messung des Bromverbrauches bei der Bromierung des Ätioporphyrins.

Prinzip: Ätioporphyrin wird in Chloroform gelöst, mit einer Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff versetzt.

Digitized by Google

Das Lösungsmittel wird mit dem überschüssigen Brom und Bromwasserstoff abdestilliert, das Destillat unter einer alkalischen Natriumarsenitlösung aufgefangen. Titration mit Permanganat in schwefelsaurer Lösung ergibt das überschüssige Brom, Bestimmung des Gesamtbroms mit Silbernitrat und Kaliumrhodanid den Bromwasserstoff als Differenz.

Die Apparatur bestand in einem Claisenkolben von 250 ccm, in dessen Hals ein Gaseinleitungsrohr, das bis in die Kugel reichte, eingeschliffen war. Der angesetzte Hals war zugeschmolzen, das Ableitungsrohr mit einem Kühlermantel versehen und passend gebogen durch Gummistopfen mit der Volhardschen Vorlage derart verbunden, daß das Rohr bis fast auf den Boden ging und in die Arsenitlösung eintauchte. Etwa $^1/_4$ g Ätioporphyrin wurden in 30 ccm siedendem Chloroform im Claisenkolben gelöst, abgekühlt, die Bromlösung eintitriert und sofort mit der Destillation begonnen; während der ganzen Destillation wurde ein langsamer Wasserstoffstrom durchgeleitet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels noch $^1/_4$ Stunde damit fortgefahren; längeres Erwärmen auf dem Wasserbad hat zur Folge, daß etwas mehr Bromwasserstoff übergeht. Schon während der Destillation wurde die Vorlage öfters geschüttelt, um das übergegangene Brom in Reaktion zu bringen. Die Lösung wurde mit konz. Schwefelsäure angesäuert und mit Permanganat titriert. Die violette Farbe bleibt nur kurz bestehen, der erste Punkt, bei dem die ganze Flüssigkeit vorübergehend rosa erscheint, ist maßgebend. Das Chloroform–Tetrachlorkohlenstoffgemisch stört diese und die folgenden Titrationen nicht und braucht nicht abgetrennt zu werden. Nun wird in üblicher Weise mit Silbernitrat und Rhodanid unter Zusatz von Ferrisalz das Gesamtbrom bestimmt.

	Ätioporphyrin in g	ccm Br-Lösung	ccm As_2O_3 0,2000 n	ccm $KMnO_4$ 0,1000 n	ccm $AgNO_3$ 0,2000 n	ccm KSCN 0,1020 n
1	0,2527	10,15 Br = 0,493 n Br + HBr = 0,498 n	30,2	41,3	11,9	2,3
2	0,2374	10,05 Br = 0,493 n Br + HBr = 0,498 n	30,1	40,6	13,7	5,9
3	0,2258	10,05 Br = 0,562 n Br + HBr = 0,562 n	31,0	34,1	15,4	1,0

Digitized by Google

Die Bromlösung wurde aus Brom (Kahlbaum) mit Tetrachlorkohlenstoff bereitet. Sie ist nicht vollkommen titerbeständig, nach kurzer Zeit tritt etwas HBr auf, der mit Verunreinigungen des Tetrachlorkohlenstoffs gebildet wird. Vor jeder Bestimmung wurde der Br- und HBr-Titer festgelegt.

	Mol. Ätioporphyrin ($C_{32}H_{38}N_4$ = 478,5)	Br-Verbrauch in Atomen	als HBr wiedergefunden in Mol.	1 Mol. Ätioporphyrin verbr. Br	liefert HBr
1	0,000 528	0,0031	0,000 20	5,9	0,38
2	0,000 497	0,0030	0,000 12	6,04	0,28
3	0,000 465	0,0028	0,000 21	6,2	0,45

Bei der Bromierung des Ätioporphyrins ist stets HBr-Entwicklung zu beobachten. Man sieht aus dem Versuchsergebnis, daß dies nur durch Abspaltung von HBr aus dem gebildeten Tetrabrom-ätioporphyrin-dibromhydrat zu erklären ist. Es werden nur 2 H-Atome bei der Bromierung eliminiert, die als HBr im Mol. verbleiben. Je länger man erhitzt, um so mehr HBr wird unter diesen Versuchsbedingungen abgespalten.

Die Methode wurde angewendet, um auch den Bromverbrauch bei der Bromierung des *Kryptopyrrols* zu bestimmen.

Kryptopyrrol in g	ccm Br-Lösung	ccm As_2O_3 0,2000 n	ccm $KMnO_4$ 0,1000 n	ccm $AgNO_3$ 0,2000 n	ccm KSCN 0,1020 n
0,2241 g	19,7 Br = 0,552 n Br + HBr = 0,558 n	29,9	37,3	37,0	0,7

Mol. Kryptopyrrol ($C_8H_{13}N$ = 123,15)	Br-Verbrauch in Atomen	als HBr wiedergefunden in Mol.	1 Mol. Kryptopyrrol verbraucht Atome Br	liefert Mol. HBr
0,001 815	0,008 62	0,004 97	4,75	2,73

Digitized by Google

Meso-xanthoporphinogen-dimethylester (B. Pützer).

0,5 g Mesoporphyrin-dimethylester werden mit 2 g Bleisuperoxyd etwa 3—4 Stunden in einer Mischung von 10 ccm Eisessig mit 40 ccm Chloroform geschüttelt. Nach Filtrieren wird die Chloroformlösung viermal mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylalkohol aufgenommen und daraus wurden durch vorsichtigen Wasserzusatz zunächst die Verunreinigungen, dann das Porphinogen selbst gefällt. Zur weiteren Reinigung wurde einmal aus reinem Methylalkohol und dann aus Methylalkohol–Wasser umkrystallisiert. Schmelzp. 294,5° (korr.). Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° im Vakuum zur Gewichtskonstanz getrocknet.

4,380 mg Subst.: 10,445 mg CO_2, 2,480 mg H_2O. NH_3 aus 3,186 mg Subst. neutralisierte 1,96 ccm $^n/_{100}$-HCl.

$C_{36}H_{42}N_4O_8$	Ber.	C 65,62	H 6,43	N 8,51
	Gef.	„ 65,04	„ 6,34	„ 8,80.

Eine Probe des gelben Körpers wurde in wenig Methylalkohol gelöst, dann langsam 3-proc. Natriumamalgam und tropfenweise Eisessig zugegeben, so daß eine langsame stetige Wasserstoffentwicklung stattfand. Sofort trat Porphyrinspektrum auf und schließlich bei genügender Konzentration Krystallisation. Reaktionsdauer etwa 2 bis 3 Stunden. Die abgesaugten Krystalle wurden aus Chloroform–Methylalkohol umkrystallisiert und zeigten den gleichen Schmelzpunkt und keine Depression mit Mesoporphyrinester. In den Mutterlaugen war noch in geringen Mengen das Spektrum eines Oxydationskörpers festzustellen, dessen Hauptabsorption sehr weit im Rot lag.

Über Oxydation von Pyrrol-derivaten am β-ständigen Methyl (gemeinsam mit P. Halbig und B. Walach).

2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxypyrrol wird unter dem Einfluß von Brom und Natriumbromat in 2-Dibrommethyl-4-oxymethyl-3,5-dicarbäthoxypyrrol übergeführt. Der Bromkörper setzt sich mit Phenylhydrazin und Hydrazin um zu

Digitized by Google

den entsprechenden bromfreien Derivaten. Mit Zinkstaub–Eisessig läßt sich das Brom durch Wasserstoff ersetzen, die Alkoholgruppe in β-Stellung bleibt jedoch intakt, ebenso bei der Behandlung mit zahlreichen anderen Reduktionsmitteln, wie die Analyse bewies und die Isolierung eines gut krystallisierten Acetylproduktes. Dasselbe 2-Methyl-3,5-dicarbäthoxy-4-oxymethylpyrrol läßt sich auch durch Oxydation in Eisessiglösung mit Chromsäureanhydrid aus 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxypyrrol erhalten. Man sieht also, daß die β-Methylgruppen wenigstens in den einfachen Pyrrolen durch energische Oxydationsmittel angreifbar sind, aber die Hydroxylgruppe läßt sich mit Hilfe von Acetylchlorid leicht nachweisen. Immerhin sind die Erfahrungen auf diesem Gebiet noch nicht auf genügend breiter Basis aufgebaut, um ein definitives Urteil zu erlauben.

2-Dibrommethyl-4-oxymethyl-3,5-dicarbäthoxypyrrol
(P. Halbig).

Zu 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxypyrrol in Eisessiglösung werden bei 40—50° 3 Mol. Brom und eine wäßrige Lösung von $^1/_2$ Mol. Natriumbromat in kleinen Portionen zugegeben. Beim Erkaltenlassen krystallisiert das Reaktionsprodukt in derben Platten aus. Auch beim Bromieren unter Zusatz von Wasser allein oder von Kaliumacetat erhält man denselben Körper, allerdings in geringerer Ausbeute. Das Produkt läßt sich leicht aus Alkohol oder Eisessig–Wasser umkrystallisieren. In verdünnten Alkalien ist es besonders in der Hitze löslich, bei längerer Einwirkung derselben tritt Zersetzung ein. Durch Behandlung mit Eisessig–Jodwasserstoff bei 100° wird das Molekül aufgespalten und bei der alkalischen Wasserdampfdestillation geht Ammoniak über. Schmelzp. 130—131°.

3,480 mg Subst.: 4,405 mg CO_2, 1,063 mg H_2O. — 5,776 mg Subst.: 0,174 ccm N (15°, 716 mm). — 0,1376 g Subst. verbrauchen 6,53 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$-Lösung (Liebig). — 9,1 mg Subst.: in 82,5 mg Campher: 12° Depression.

$C_{12}H_{15}NO_5Br_2$	Ber.	C 34,87	H 3,58	N 3,39	Br 38,70
	Gef.	„ 34,52	„ 3,41	„ 3,36	„ 37,93
	Ber.	Mol.-Gew. 412		Gef. 368.	

Digitized by Google

Phenylhydrazinderivat. Der Bromkörper wird in Eisessiglösung mit Phenylhydrazin kurze Zeit gekocht; beim Versetzen mit Wasser und Erkaltenlassen krystallisiert das Phenylhydrazon in Oktaedern aus. Schmelzp. 199°. Zur Analyse wird mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert.

0,1752 g Subst.: 0,3845 g CO_2, 0,0973 g H_2O. — 0,1182 g Subst.: 13,0 ccm N (18°, 716 mm).

$C_{18}H_{21}N_3O_5$	Ber.	C 60,13	H 5,89	N 11,70
	Gef.	„ 59,85	„ 5,98	„ 12,17.

Hydrazinderivat. Der Bromkörper wird mit etwa 3 Mol. Hydrazinhydrat übergossen und die Reaktionsmasse noch kurz auf dem Wasserbade erwärmt. Danach wird mehrmals aus Alkohol–Wasser umkrystallisiert. Schmelzp. 143° unscharf. Krystallform: Stäbchen.

0,1086 g Subst.: 0,2014 g CO_2, 0,0581 g H_2O. — 0,2326 g Subst.: 31,1 ccm N (18°, 716 mm).

$C_{12}H_{17}N_3O_5$	Ber.	C 50,85	H 6,05	N 14,84
	Gef.	„ 50,58	„ 5,99	„ 14,80.

Reduktion des Bromkörpers mit Zink in Eisessig zum bromfreien Carbinol.

Der Bromkörper wird in Eisessiglösung mit Zinkstaub 2 Stunden gekocht, danach filtriert, das Reduktionsprodukt mit Wasser ausgefällt. Aus Alkohol umkrystallisiert Schmelzp. 132°. Krystallform: Prismen. Dasselbe Produkt resultiert auch bei der katalytischen Reduktion am Platinkontakt in Alkohollösung. In den meisten Solventien löslich, auch in heißem Wasser. Mit Alkali gekocht tritt Zersetzung und Ammoniakentwicklung ein.

4,445 mg Subst.: 9,187 mg CO_2, 2,538 mg H_2O. — 0,1079 g Subst.: 0,2245 g CO_2, 0,0630 g H_2O. — 5,703 mg Subst.: 0,293 ccm N (20°, 722 mm). — 10 mg Subst. in 94,4 mg Campher: 18,5° Depression. — 5,522 mg Subst.: 9,818 mg AgJ (Zeisel-Best.).

$C_{12}H_{17}NO_5$

Ber.	C 56,43	H 6,72	N 5,49	C_2H_5	35,27
Gef.	„ 56,37, 56,74	„ 6,38, 6,53	„ 5,68	„	34,14.

Ber. Mol.-Gew. 241 Gef. 229.

Acetylierung des Reduktionsproduktes. 1 g des Reduktionsproduktes wird mit 1 g geschmolzenem Na-Acetat und 20 ccm Essigsäureanhydrid am Rückfluß 1 Stunde gekocht,

Digitized by Google

dann das Anhydrid mit Wasser zersetzt, das acetylierte Produkt mit Äther extrahiert, mit Wasser zur Entfernung der Essigsäure mehrmals gewaschen, der Ätherextrakt mit geglühtem Glaubersalz getrocknet und der Äther abdestilliert. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, das beim Abkühlen auf 0° bald krystallinisch erstarrt. Zur Analyse wird aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 40°. In den meisten organischen Lösungsmitteln löslich.

3,990 mg Subst.: 8,230 mg CO_2, 2,380 mg H_2O. — 6,810 mg Subst.: 0,300 ccm N (18°, 714 mm).

$C_{14}H_{19}NO_6$	Ber.	C 56,53	H 6,44	N 4,71
	Gef.	„ 56,22	„ 6,67	„ 4,86.

2-Methyl-3,5-dicarbäthoxy-4-oxymethylpyrrol (Walach).

Je 5 g Dicarbäthoxypyrrol werden in 30 ccm Eisessig am Wasserbade gelöst und bei 60—70° 5,6 g CrO_3 = 4 O in einer Portion zugesetzt, die außerordentlich lebhafte Reaktion wird durch Kühlung gemildert, dann noch 10 Minuten am Wasserbad erwärmt und mit 120 ccm Wasser verdünnt. Nach dem Erkalten wird von ausgeschiedenem Ausgangsmaterial abfiltriert und die Lösung im Vakuum bei 60—70° zur Trockne verdampft, mit Wasser aufgenommen, schwach kongosauer gemacht und mehrmals ausgeäthert. Der Ätherauszug wird mit 5-proc. NaOH ausgeschüttelt und das Reaktionsprodukt, das darin löslich ist, mit Säure ausgefällt. Ausbeute 1 g. Krystallisiert aus Alkohol–Wasser in derben, farblosen Prismen vom Schmelzp. 132°. In Alkohol, Äther, Aceton, Eisessig und Benzol leicht löslich, ebenso in Alkalien und Ammoniak. Beim Erwärmen einer alkalischen Lösung wird Ammoniak abgespalten. Es muß also eine Ringsprengung eintreten.

0,1707 g Subst.: 0,3523 g CO_2, 0,1035 g H_2O. — 0,1782 g Subst.: 9,2 ccm N (17°, 718 mm). — 3,378 mg Subst. (nach Zeisel): 6,193 mg AgJ. — 100,5 mg Subst. (nach Zerewitinoff): 9,3 ccm CH_4.

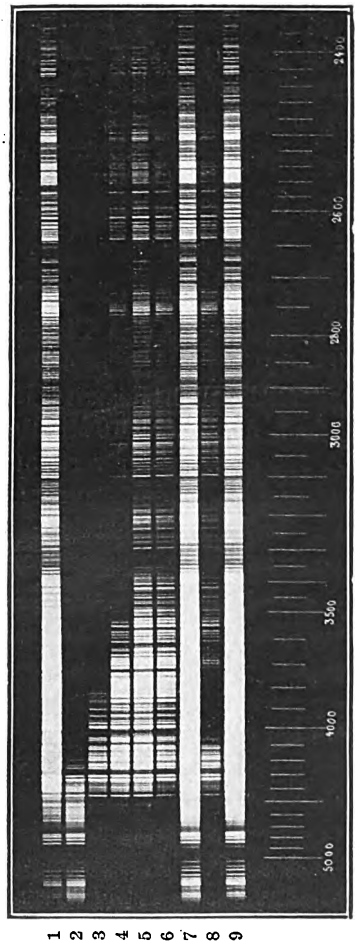
$C_{12}H_{17}O_5N$	Ber	C 56,43	H 6,71	N 5,49	C_2H_5O	35,30
	Gef.	„ 56,30	„ 6,78	„ 5,74	„	35,17.

Ber. Akt. H 0,3949 für 1 H Gef. 0,3689

Nach den Analysenwerten muß dem Körper die Konstitution eines Alkohols, und zwar die des 2-Methyl-3,5-dicarb-

Digitized by Google

äthoxy-4-oxymethylpyrrols gegeben werden, obwohl die aktive Wasserstoffbestimmung nach Zerewitinoff nur *einen* akt. Wasserstoff ergab. Daß es der β-Alkohol ist, ergab die Identität mit dem soeben beschriebenen Körper, der nur ein β-Alkohol sein kann. Auch das Acetylierungsprodukt ergab keine Schmelzpunktsdepression (Schmelzpunkt 40°), ebenso der α-Methylbromkörper vom Schmelzp. 130—131°, der aus dem Alkohol durch Bromierung in Eisessig mit 3 Mol. Brom erhalten wurde. Der Alkohol ist gekennzeichnet durch seine Stabilität. Eine Reduktion mit Natrium-, Zink- oder Aluminiumamalgam, ebenso mit Zink–Eisessig oder katalytisch mit Platin gelang nicht, auch nicht mit Phosphortrisulfid, wobei lediglich der Geruch nach einem Mercaptan auftrat. Jodwasserstoff wirkte vollkommen zerstörend ein. Der Alkohol ist unzersetzt destillierbar, sogar bei Destillation mit Zinkstaub tritt keine Veränderung ein, nur beim Erwärmen mit Alkalien ist schon bei 40° Ammoniakentwicklung, wohl unter Ringsprengung, wahrzunehmen.



Digitized by Google

Über die vermeintliche Isomerie des 9-Methyl-fluorenols;

von *Heinrich Wieland* und *José Cerezo*.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 18. Juli 1927.)

Nachdem die bis dahin angenommene Isomerie von 9-Acetoxy-fluoren und 9-Amino-fluoren im vorigen Jahr durch eine überzeugende Experimentalarbeit von A. Kliegl, A. Wünsch und R. Weigele[1]) als nicht bestehend erwiesen worden ist, enthält die Literatur über sterische Isomerie in der Fluorenreihe nur mehr den vor 2 Jahren von Wieland und Krause verzeichneten Fall des 9-Methyl-fluorenols.[2]) Bei der Grignardierung von Fluorenon mit Methylmagnesiumbromid (oder -jodid) wurde neben dem schon bekannten Carbinol (Schmelzp. 175°) aus den Mutterlaugen ein Stoff von gleicher Zusammensetzung (Schmelzpunkt 84°) isoliert. Da er durch Chlorwasserstoff in Äther in dasselbe Chlorid umgewandelt werden konnte, das auch aus dem normalen Carbinol entsteht, erschien die Isomerie gesichert. Zudem hatte schon früher Daufresne[3]) angegeben, daß er beim Ausschütteln der ätherischen Lösung von 9,9-Methyl-chlorfluoren mit Bicarbonat zu einem Stoff von der Zusammensetzung des Methylcarbinols vom Schmelzpunkt 85—86° gelangt sei, dem er nach seinen Reaktionen eine ätherartige Bindung für den Sauerstoff zuschrieb. Nach den Angaben des französischen Autors haben wir trotz vieler Versuche die isomere Verbindung nur *einmal* in geringer Ausbeute erhalten können.

Aber auch auf dem Weg, der uns das Isomere in die Hände gab, war seine Gewinnung äußerst mühevoll und ertragarm. Seine weitere Untersuchung wurde erst ermög-

[1]) B. **59**, 631 (1926).
[2]) Bull [4] **1**, 1233 (1907).
[3]) A. **443**, 132 (1925).

Digitized by Google

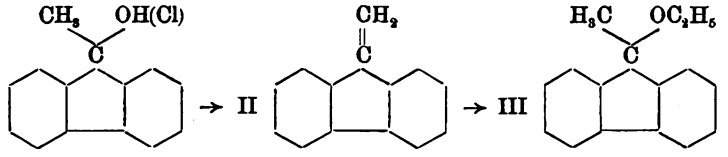
licht, nachdem Herr Keizo Nakamura eine neue, präparativ durchführbare Bildungsweise gefunden hatte. Diese bestand darin, das das Methyl-fluorenol vom Schmelzp. 175° einige Zeit mit Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad erhitzt und die Lösung hernach durch längeres Kochen mit Alkohol, wie man annahm, ungeestert wurde. So konnte die Substanz vom Schmelzp. 84° zwar in wechselnder, aber für die Untersuchung immerhin ausreichender Menge erhalten werden. Eine von Herrn Nakamura, der die Arbeit aus äußeren Gründen abbrechen mußte, ausgeführte Analyse schien die von Herrn Krause in zwei Analysen festgelegte Zusammensetzung zu bestätigen. Er fand für C 85,44, für H 6,45 Proc., während sich C zu 85,67, H zu 6,17 Proc. für $C_{14}H_{12}O$ berechnen.

Als wir nun mit dem zugänglich gewordenen Material zur systematischen Untersuchung übergingen, fiel uns alsbald das Versagen jeder für die Hydroxylgruppe charakteristischen Reaktion auf. Unter keiner Bedingung gelang die Acetylierung oder die Benzoylierung, während die entsprechenden Derivate des höher schmelzenden 9-Methylfluorenols ohne Mühe darzustellen waren. Besonders auffallend war die vollkommen negative Prüfung auf aktiven Wasserstoff nach der Methode von Zerewitinoff. Damit war bereits das Schicksal der früher von uns angenommenen sterischen Isomerie besiegelt. Aber auch alle Ketonreaktionen blieben aus und für den Sauerstoff blieb in der Tat nur mehr eine ätherische Verknüpfung möglich. Sie ließ sich nicht in eine Formel $C_{14}H_{12}O$ einfassen, die gleichzeitig der Rückverwandlung des Stoffs in das Chlorid, die Wieland und Krause festgestellt hatten, gerecht wurde. Seine Zusammensetzung mußte eine andere sein trotz des Vertrauens, das durch die drei scharfstimmenden Analysen zweier Bearbeiter — wenn wir diejenige von Daufresne dazu zählen, sind es vier — begründet erschien. Mit den Zweifeln kam rasch die Klärung der Verhältnisse. Die mehrfache Wiederholung der Analyse, der auch ein Originalpräparat von E. Krause unterzogen wurde, führte zwar zu demselben C-Gehalt, jedoch zu einem um ein volles Procent höheren

Digitized by Google

Gehalt an Wasserstoff.[1]) Eine Erklärung für den verhängnisvollen analytischen Irrtum der früheren Bearbeiter vermögen wir nicht zn geben. Das vermeintliche Isomere des Methylfluorenols entpuppte sich damit als dessen *Äthyläther*. Wir konnten die Verbindung auf durchsichtigem Weg durch Umsetzung von 9,9-Methyl-chlor-fluoren mit Natriumäthylat gewinnen.[2])

Mit dieser Erkenntnis war allerdings die Frage noch nicht beantwortet, in welcher Weise dieser Äthyläther sich unter den Umständen seines ursprünglichen Auftretens gebildet haben konnte. Wir gelangten zu ihm nämlich kurz vor Abschluß dieser Arbeit auch einmal in großer Menge, als wir die Lösung des grignardierten Fluorenons längere Zeit unzersetzt hatten stehen lassen und nachher das Reaktionsprodukt aus Alkohol umkrystallisierten. Methylfluorenol wird durch Alkohol nicht direkt veräthert, auch beim mehrstündigen Erhitzen mit Alkohol auf 120° entsteht keine nachweisbare Menge des Äthers. Die naheliegende Vermutung, daß der Kohlenwasserstoff Biphenylen-äthylen, durch Wasserabspaltung aus dem Carbinol oder durch Wegnahme von HCl aus dem Chlorid entstanden, das Zwischenprodukt darstelle:



erwies sich als nicht beweisbar. Auch nach mehrstündigem Kochen von II in Alkohol ließ sich III auch nicht spurenweise auffinden. Die Acetylverbindung, die wir rein gewannen, setzt sich dagegen unter diesen Bedingungen unter einer sonst ungewöhnlichen Alkoholyse glatt zum Äthyläther um.

---

[1]) In der Zwischenzeit hat Herr Nakamura dem einen von uns brieflich, allerdings ohne Belegzahlen, die richtigen Werte C 84,53, 84,72 und H 7,28, 7,19 angegeben.

[2]) Anm. bei der Korr. Herr Nakamura hat mir jetzt mitgeteilt, daß er zu derselben Erkenntnis gekommen sei. H. W.

Digitized by Google

Bei der Isolierung der Verbindung aus den Produkten der Grignardierung von Fluorenon mit Methylmagnesiumhalogenid kann das nun als Äthyläther erkannte „isomere Methylfluorenol" erst bei der nachfolgenden Krystallisation aus Alkohol entstanden sein. Dies muß auch für seine Bildung aus dem Chlorid nach Daufresne gelten. Ob hierbei doch der ungesättigte Kohlenwasserstoff unter der katalytischen Wirkung einer unbekannten Begleitsubstanz zur Addition von Alkohol befähigt wird, hat sich nicht ermitteln lassen.

9-Methylfluorenol-äthyl-äther (III).

Solange die Konstitution der Verbindung noch unbekannt war, führte folgende von K. Nakamura bearbeitete Methode mit leidlichen, aber wechselnden Ausbeuten zu ihrer Gewinnung.

Methylfluorenol wurde mit der 10fachen Menge frisch destillierten Essigsäureanhydrids 4 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, dann destillierte man das Anhydrid im Vakuum bei 40—60° ab, und kochte den harzigen Rückstand 4 Stunden lang mit der ebenfalls 10fachen Menge abs. Alkohols 6 Stunden lang am Rückflußkühler. Nach dem Abdestillieren des Alkohols blieb ein Rückstand, der beim Digerieren mit Äther in wechselnder Menge eine farblose bis gelbliche amorphe Substanz unlöslich zurückließ, um deren Aufklärung wir uns nicht weiter bemühten. (Ihre Analyse ergab C 87,6, H 5,7. Es liegt also nicht der polymere Kohlenwasserstoff $C_{14}H_{10}$ vor, an den man denken könnte.) Der Ätherauszug hinterläßt ein gelbes dickes Öl, aus dem sich beim Anreiben mit Methylalkohol oder Gasolin noch weitere Mengen des unerfreulichen Nebenprodukts abscheiden. Im Petroläther hat man schließlich den nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bald in langen Nadeln krystallisierenden Äthyläther, der aber erst durch wiederholtes Umkrystallisieren aus wenig Alkohol in reinem Zustand gewonnen wird. Der Körper wurde durch Mischprobe (83—84°) und sorgfältigen Vergleich als identisch befunden mit dem von Wieland und Krause als mut-

Digitized by Google

maßliches isomeres 9-Methylfluorenol beschriebenen Stoff. Obgleich die Versuchsbedingungen der Darstellung nach Temperatur, Konzentration und Reaktionsdauer vielfach gewechselt wurden, ließ sich in keinem Fall eine Ausbeute von mehr als 25 Proc. des eingesetzten Carbinols erhalten, vielfach aber erheblich weniger. Ja, es kam vor, daß in einigen Ansätzen das Methylfluorenol überhaupt nicht angegriffen wurde.

I. 3,468 mg Subst.: 10,88 mg CO_2, 2,22 mg H_2O.

II. 0,1194 g Subst.: 0,3755 mg CO_2, 0,0770 mg H_2O. — 0,1756 g Subst.: 0,5503 mg CO_2, 0,1132 mg H_2O.

III. 4,565, 4,235 mg Subst.: 14,295, 13,290 mg CO_2 und 2,970, 2,750 mg H_2O.

$C_{16}H_{16}O$ (224) Ber. C 85,66 H 7,20

Gef. C I. 85,56 II. 85,77, 85,47 III. 85,40, 85,58

„ H I. 7,16 II. 7,22, 7,21 III. 7,23, 7,21.

Das Präparat der Analyse I ist auf die beschriebene Weise gewonnen, Material II erhielt man bei der Grignardierung von Fluorenon, als einmal die Lösung vor der Zersetzung mit Wasser längere Zeit stehen geblieben und das dann isolierte Rohprodukt in Alkohol gelöst mehrere Wochen bis zur Krystallisation aufbewahrt wurde. In besonderer Reinheit waren dann 5,6 g des Äthyläthers (aus 20 g Fluorenon) herausgekommen. Die Bedingungen zur Wiederholung dieser besonders günstig verlaufenen Reaktion ließen sich nicht auffinden; es handelt sich offenbar um schwer erkennbare katalytische Einflüsse. Da in diesem Falle besonders viel von dem polymeren Kohlenwasserstoff $C_{14}H_{10}$ aufgetreten war, lag es nahe, an das intermediäre Entstehen von Biphenylenäthylen zu denken, das Alkohol angelagert haben konnte. Indes konnte der zu diesem Zweck eigens dargestellte Kohlenwasserstoff selbst durch 6stündiges Kochen auch nicht andeutungsweise mit Alkohol zum Äthyläther vereinigt werden.

Die Analyse III ist mit einem früher von Dr. E. Krause dargestellten Präparat ausgeführt.

O-Benzoyl-9-methyl-fluorenol.

2 g Methyl-fluorenol, in 5 ccm Pyridin gelöst, werden nach und nach mit 2 g Benzoylchlorid versetzt. Nach einstündigem Kochen versetzt man die zu einem Brei erstarrte Lösung mit Wasser und krystallisiert die ausgefällte Substanz, nachdem sie getrocknet ist, aus Alkohol um, in dem

Digitized by Google

sie sich schwer löst. Kleine glänzende Krystalle vom Schmelzp. 173°.

0,1872 g Subst.: 0,5761 g CO_2, 0,0902 g H_2O.

$C_{21}H_{16}O_2$ (300)	Ber.	C 83,96	H 5,39
	Gef.	„ 83,93	„ 5,39.

Die Benzoylverbindung wurde nach 4stündigem Kochen in Alkohol unverändert zurückgewonnen. Dagegen ließ sie sich schon durch kurzes Kochen in Eisessig zu *Biphenylenäthylen* und *Benzoesäure* spalten.

O-Acetyl-9-methyl-fluorenol.

Bemerkenswert ist die überaus große Unbeständigkeit des Acetylderivats, das man dadurch gewinnt, daß man die Lösung des Methylfluorenols in Pyridin (2 g in 5 ccm) mit 5 ccm frisch destilliertem Essigsäureanhydrid $1^1/_2$ Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit gießt man die Lösung in viel kaltes Wasser und erhält so die Substanz nach einigem Stehen in langen, glänzenden, breiten Nadeln. Nach kurzem Trocknen im Exsiccator krystallisiert man am besten aus Äther um, indem man die gesättigte Lösung auf das halbe Volumen konzentriert und im Kältegemisch krystallisieren läßt. Auch Alkohol oder wenig Eisessig können zur Reinigung dienen, jedoch müssen die ausgeschiedenen Krystalle bald abgesaugt werden. Schon beim Trocknen im Vakuumexsiccator verliert die Verbindung Essigsäure.

Zur Analyse wurde daher ein aus Äther umkrystallisiertes Präparat, lange farblose Prismen vom unscharfen Schmelzp. 75°, $^1/_2$ Stunde lang im Vakuum getrocknet.

0,1542 g Subst.: 0,4568 g CO_2, 0,0826 g H_2O.

$C_{16}H_{14}O_2$ (238)	Ber.	C 80,63	H 5,93
	Gef.	„ 80,79	„ 5,99.

Als man die Acetylverbindung einige Stunden in Alkohol unter Rückfluß kochte, wandelte sie sich glatt, ohne erhebliche Bildung schwerlöslicher polymerer Produkte, in *Methylfluorenoläthyläther* um, der ohne Schwierigkeit und in guter Ausbeute in reinem Zustand zu isolieren war. Damit ist

Digitized by Google

festgestellt, daß auch bei dem von Nakamura aufgefundenen, oben beschriebenen Verfahren intermediär der Acetylkörper entsteht, daß aber unter jenen Bedingungen die Wasser entziehende Wirkung des Essigsäureanhydrids, die das Auftreten der polymeren Substanzen nach sich zieht, vorherrscht.

Erhitzt man den festen Stoff im Reagenzglas über den Schmelzpunkt hinaus, so läßt sich die Abspaltung von Essigsäure nachweisen; daneben nimmt man den charakteristischen Geruch von Biphenylen-äthylen wahr.

Darstellung von 9-Methyl-fluorenol-äthyläther aus dem Chlorid mit Natriumäthylat.

Das durch Einleiten von HCl in die Äthersuspension von 9-Methylfluorenol dargestellte Chlorid[1]) wurde in wenig Alkohol gelöst, mit dreifach äquivalenter Menge alkoholischer Natriumäthylatlösung vermischt und 15 Stunden stehen gelassen. Dann dampfte man das Lösungsmittel im Vakuum ab, extrahierte mit Äther, wobei neben dem Anorganischen viel polymere Substanz zurückblieb, und gewann aus dem Rückstand vom Äther den in langen Nadeln krystallisierenden Äther vom Schmelzp. 84°, der sich in jeder Hinsicht mit den bisher untersuchten Präparaten als identisch erwies.

[1]) A. **443**, 132 (1925).

Digitized by Google

Über das Gesetz der unmittelbaren Bildung der freien Chloride bei der Einwirkung von PCl_5 auf zum Phenolhydroxylo-substituierte Phenol-o-sulfosäuren;

von *Richard Anschütz* und *Theodor Cürten.*[1])

(Aus dem chemischen Institut der Universität Bonn.]

(Eingelaufen am 24. Mai 1927.)

In Gemeinschaft mit Eugen Molineus und mit Clara Zymandl hat R. Anschütz[2]) gezeigt, daß PCl_5 auf p- und auf o-Phenolsulfosäure ebenso einwirkt, wie auf p- und auf o-Oxybenzoesäure: aus beiden Klassen von Oxysäuren entstehen die Phosphoroxychloridabkömmlinge der Chloride dieser Säuren. Während es jedoch nicht gelingt, die Phosphoroxychloridabkömmlinge der Phenolcarbonsäure-chloride so mit Eis zu zersetzen, daß die freien Carbonsäurechloride entstehen, ist es Th. Zincke und W. Glahn[3]) gelungen, aus dem Phosphoroxychloridabkömmling der 2,6-Dibrom-p-phenol-sulfosäure mit Eiswasser das freie Chlorid darzustellen. Der $POCl_2$-Rest wird viel leichter von Wasser angegriffen als der SO_2Cl-Rest.

Bekanntlich gelingt die unmittelbare Darstellung freier o-Phenolcarbonsäure-chloride mittels PCl_5 immer dann, wenn neben dem Phenolhydroxyl noch ein zweiter orthoständiger Substituent vorhanden ist.[4]) Die Ursache für diese merkwürdige Gesetzmäßigkeit suchte man früher darin, daß die zwischen zwei o-Substituenten „eingeklemmte“[5])

[1]) Inaug.-Dissertation: „Über die Bildung freier zum Phenolhydroxyl o-substituierter Phenol-o-sulfosäure-chloride“, von Theodor Cürten. Bonn 1925.

[2]) A. 358, 92 (1907). [3]) B. 40, 3042 (1907). [4]) A. 346, 364 (1906).

[5]) Ich war früher der Ansicht, daß Emil Fischer zuerst den Ausdruck „eingeklemmt“ geprägt habe für ein von einem zweiten Orthosubstituenten flankiertes Phenolhydroxyl einer Orthophenolcarbonsäure — vgl. A. 442, 44 (1925), Anm. — Allein mein verehrter

Digitized by Google

phenolische Hydroxylgruppe durch die Nachbargruppen vor der Einwirkung des als Nebenprodukt auftretenden Phosphoroxychlorides geschützt sei. In neuerer Zeit hat jedoch Ludwig Anschütz gezeigt[1]), daß die dieser Annahme zugrunde liegende Auffassung der Reaktion, welche sich zwischen der Salicylsäure selbst und Phosphorpentachlorid vollzieht, der experimentellen Prüfung nicht standhält. Denn das Salicylchlorid selbst reagiert nicht mit Phosphoroxychlorid. Daraus folgert der genannte Forscher mit Recht, „daß das Phosphorpentachlorid mit dem Phenolhydroxyl der Salicylsäure reagiert, bevor die Carboxylgruppe angegriffen wird", unter Bildung der Verbindung $HO_2C(1)C_6H_4(2)OPCl_4$, die in der zweiten Phase der Reaktion in $ClOC(1)C_6H_4(2)OPOCl_2$ und HCl übergeht. „Unter dem Einfluß der doppelten o-Substitution vermag die Phenolgruppe nicht mit Phosphorpentachlorid zu reagieren, was sonst die erste Phase bei normaler Umsetzung darstellt. Infolgedessen greift dieses Reagens nur die Carboxylgruppe an, womit die Reaktion ihren Abschluß findet."[2])

Es fragte sich, ob diese Gesetzmäßigkeit auch für in Orthostellung zum Phenolhydroxyl substituierte o-Phenolsulfosäuren gilt. Ich habe daher im Verein mit Herrn Cürten, um diese Frage zu beantworten, die Einwirkung von PCl_5 auf die von Raschig entdeckte, aber noch nicht beschriebene p-Kresol-6-nitro-2-sulfosäure und die von A. Engelhardt und P. Latschinoff zuerst dargestellte p-Kresol-2,6-disulfosäure untersucht. Herr Raschig, in dessen Fabrik diese beiden Säuren technisch dargestellt werden, hatte die Güte, uns genügende Mengen beider

---

Herr Kollege Rudolf Wegscheider hatte die Güte, mir mitzuteilen, daß Herr Bredig schon eher den Ausdruck „klemmender" Einfluß der Orthosubstituenten brauchte, und zwar in einem zusammenfassenden Bericht über die von Viktor Meyer und einer Reihe seiner Schüler ausgeführten Arbeiten, die von der Behinderung der Esterbildung durch Alkohole und Salzsäure bei aromatischen Carbonsäuren mit zwischen zwei Orthosubstituenten stehendem Carboxyl handeln. — Vgl. Ph. Ch. 21, 153 (1896).

[1]) A. 439, 269 (1924). [2]) A. 454, 84 (1927).

Digitized by Google

Säuren zur Verfügung zu stellen, wofür ihm auch an dieser Stelle noch einmal herzlich gedankt sei.

Beide Säuren geben in der Tat mit berechneten Mengen PCl_5 umgesetzt, die freien Chloride, ohne daß das PCl_5 auf das zwischen zwei Orthosubstituenten „eingeklemmte" Phenolhydroxyl einwirkt. Die bei den Phenol-o-carbonsäuren mit „eingeklemmtem" Phenolhydroxyl gefundene Gesetzmäßigkeit gilt also auch für die entsprechenden Phenol-o-sulfosäuren.

Da die p-Kresol-6-nitro-2-sulfosäure überhaupt noch nicht beschrieben worden ist, so haben wir einige ihrer Salze untersucht, zu denen dann noch das Chlorid, das Amid, Anilid, p-Toluidid, das Anhydrid, die acetoylierte Säure, deren Chlorid, Anilid, p-Toluidid und das Sufonylid kamen.

Von der p-Kresol-2,6-disulfosäure, der α-Kresoldisulfosäure von Engelhardt und Latschinoff[1]), haben wir den Krystallwassergehalt bestimmt. Für das Kalium- und für das Bariumsalz gaben E. und L., ohne Analysen mitzuteilen, Formeln an, die wir durch die Bestimmung des Krystallwassers bestätigen konnten. Das Natriumsalz hatten R. Anschütz und L. Hodenius[2]) früher bereits beschrieben, ebenso das p-acetoylkresol-o,o-disulfosaure Natrium, das Chlorid und das Diäthylamid der p-Acetoylkresol-o,o-disulfosäure, ferner die p-Methylphenylen-o-sulfonylid-o,o-disulfosäure, ihr Kaliumsalz, ihr Silbersalz und ihr Chlorid. Dazu kommen nunmehr die von uns dargestellten und analysierten Substanzen: Das Silbersalz, das Chlorid, das Anilid und das p-Toluidid der p-Kresol-2,6-disulfosäure, sowie das Anilid und das p-Toluidid der p-Methylphenylen-o-sulfonylid-o,o-disulfosäure.

Versuche.

p-Kresol-6-nitro-2-sulfosäure,

$$\left.\begin{matrix}NO_2(6)\\CH_3(4)\end{matrix}\right\} C_6H_2 \left\{\begin{matrix}(1)OH\\(2)SO_3H,\ 1^1/_2H_2O\end{matrix}\right.,$$

setzt man aus dem in der 10fachen Menge 80° warmem Wasser gelösten, weiter unten beschriebenen Bariumsalz mit der äquivalenten Menge Schwefelsäure in Freiheit. Die vom Bariumsulfat abfiltrierte, bei 70—80° Badtemperatur unter vermindertem Druck konz. Lösung erstarrt beim Erkalten zu einer gelben krystallinischen

[1]) Z. Neue Folge 5, 620 (1869). [2]) A. 415, 78 (1918).

Digitized by Google

Masse. Zur Analyse krystallisierte man eine Probe der abgesaugten Krystallmasse aus absolutem und eine zweite Probe aus mit etwas Wasser versetztem Methylalkohol um. In beiden Fällen erhält man die Säure in kleinen gelben, bei 84° schmelzenden Prismen mit $1^1/_2$ Mol. Krystallwasser.

Zur Bestimmung erhitzte man Proben jeder der beiden lufttrockenen Präparate bis zur Gewichtskonstanz unter vermindertem Druck auf 70—80°. Die krystallwasserfreie Säure löst sich in $CHCl_3$ und schmilzt bei 172°.

0,2135 g Subst.: 0,0255 g H_2O. — 0,4618 g Subst.: 0,0500 g H_2O.

$C_7H_7O_6NS$, $1^1/_2H_2O$ Ber. $1^1/_2H_2O$ 10,38 Gef. $1^1/_2H_2O$ 10,52, 10,49.

0,1811 g wasserfreie Säure: 9,6 ccm N (17°, 760 mm).

$C_7H_7O_6NS$ Ber. N 6,01 Gef. N 6,24.

Ammoniumsalz scheidet sich als fein krystallinisches Pulver aus, wenn man eine Lösung der wasserfreien Säure in Chloroform mit Ammoniakgas sättigt. Das Salz ist leicht löslich in Wasser, aus dem es sich beim Abdunsten des Wassers im Vakuumexsiccator frei von Krystallwasser in flachen tafelförmigen goldgelben Krystallen abscheidet.

1,4892 g aus Wasser umkrystallisiert nach Kjeldahl: 0,2035 g NH_3. — 1,3245 g aus $CHCl_3$-Lösung gefälltes Salz: 0,1803 g NH_3.

$C_7H_{10}O_6N_2S$ Ber. N 11,2 Gef. N 11,26, 11,16.

Natriumsalz, in dessen Form wir von Herrn Raschig die Säure erhielten, scheidet sich aus kochender wäßriger Lösung beim Erkalten in gelbroten nadelförmigen Krystallen ab.

0,3423 g lufttrockne Substanz bei 110—120° 0,0005 g H_2O. — 0,220 g Subst.: 0,0604 g SO_4Na_2.

$C_7H_6O_6NSNa$ Ber. Na 9,01 Gef. 8,82.

Kaliumsalz, in Wasser ziemlich schwer löslich, scheidet sich in kleinen rötlichen Nadeln aus.

0,1601 g lufttrockenes Salz: 0,0522 g SO_4K_2.

$C_7H_6O_6NSK$ Ber. K 14,41 Gef. 14,63.

Silbersalz fällt beim Zusatz einer Silbernitratlösung zu einer heißen konz. Lösung des Natriumsalzes in mattglänzenden gelben Nadeln aus.

0,1970 g Subst.: 0,0619 g Ag.

$C_7H_6O_6NSAg$ Ber. Ag 31,73 Gef. Ag 31,41.

Magnesiumsalz scheidet sich als feiner krystallinischer Niederschlag ab beim Vermischen einer Lösung des Kaliumsalzes mit einer

Digitized by Google

Magnesiumchloridlösung; es bildet, aus Wasser umkrystallisiert, rötlichgelbe Nadeln.

0,6575 g Subst.: 0,1265 g $P_2O_7Mg_2$. — 0,5242 g Subst.: 0,1009 g $P_2O_7Mg_2$ — 0,4636 g Subst.: bei 100° 0,0835 g H_2O. — 0,5742 g Subst. bei 100°: 0,1039 g H_2O.

$C_{14}H_{12}O_{12}N_2S_2Mg$, $5H_2O$	Ber. Mg 4,2	$5H_2O$	15,55
	Gef. „ 4,17, 4,22	„	15,87, 15,68.

Bariumsalz entsteht als feinkrystallinischer rötlicher Niederschlag, wenn man eine Lösung des Natriumsalzes (200 g) in heißem Wasser ($1^1/_2$ Liter) mit einer heißen wäßrigen Lösung von Bariumchlorid (95 g) versetzt. Aus Wasser krystallisiert es in karminroten Blättchen, die sich schwer in Wasser, leichter in Alkohol lösen.

0,4971 g Subst.: 0,1846 g SO_4Ba. — 0,3493 g Subst. bei 120°: 0,0193 g H_2O. — 0,5685 g Subst. bei 120°: 0,0321 g H_2O.

$C_{14}H_{12}O_{12}N_2S_2Ba$, $2H_2O$	Ber. Ba 21,54	$2H_2O$	5,73
	Gef. „ 21,85	„	5,47, 5,85.

Nickelsalz scheidet sich als dunkelgrüner Niederschlag ab beim Versetzen einer Lösung des Kaliumsalzes mit einer Nickelsulfatlösung und bildet, aus heißem Wasser umkrystallisiert, dunkelgrüne spießförmige Nadeln.

0,4775 g Subst.: 0,0584 g NiO. — 0,6370 g Subst. bei 120°: 0,1052 g H_2O. — 0,5175 g Subst. bei 120°: 0,0864 g H_2O.

$C_{14}H_{12}O_{12}N_2S_2Ni$, $5H_2O$	Ber. Ni 9,57	$5H_2O$	16,39
	Gef. „ 9,65	„	16,51, 16,66.

Kobaltsalz bildet, mit Kobaltnitratlösung aus der Lösung des Kaliumsalzes gefällt, einen mattrosa gefärbten Niederschlag, der aus heißem Wasser umkrystallisiert, nadelförmige Krystalle liefert. Das wasserfreie Salz ist blauviolett.

0,2575 g Subst.: 0,0240 g Co. — 0,3855 g Subst. bei 120—130°: 0,0772 g H_2O. — 0,5371 g Subst.: 0,1097 g H_2O.

$C_{14}H_{12}O_{12}N_2S_2Co$, $6H_2O$	Ber. Co 9,34	$6H_2O$	19,35
	Gef. „ 9,48	„	19,42, 19,61.

p-Kresol-6-nitro-2-sulfonylchlorid,
$CH_3(4)NO_2(6).C_6H_2(1)OH(2)SO_2Cl$,

entsteht bei gelindem Erwärmen einer Mischung von 15 g wasserfreier Säure mit 15 g (berechnet 13,4 g) PCl_5 unter guter Rückflußkühlung. Bei starker Abkühlung der gelblich gefärbten Reaktionsflüssigkeit schied sich das Chlorid in kleinen gelben, würfelförmigen Krystallen ab, die nach dem Absaugen der Mutterlauge auf vorher ausgeglühten

Digitized by Google

porösen Tonplatten im Vakuumexsiccator über P_2O_5 und Natronkalk von $POCl_3$ möglichst befreit werden. Aus Äther und Chloroform krystallisiert das Chlorid in kleinen gelben, bei 86—87° schmelzenden Nadeln.

0,1752 g Subst.: 0,2199 g CO_2, 0,0313 g H_2O. — 0,1210 g Subst.: 9,6 ccm N (20°, 769 mm). — 0,2049 g Subst.: 0,0683 g AgCl nach Carius.

$C_7H_6O_5NSCl$	Ber.	C 33,39	H 2,4	N 5,57	Cl 14,09
	Gef.	„ 33,75	„ 2,01	„ 5,45	„ 13,49.

p-Kresol-6-nitro-2-sulfamid bildet sich beim Einleiten von trocknem Ammoniak in die Chloroformlösung des Chlorids. Der abfiltrierte, durch Waschen mit Wasser von Ammoniumchlorid befreite Niederschlag des Amides wird nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol in Form gelbbrauner derber Nadeln erhalten. Das Amid beginnt bei 205° zu sintern und zersetzt sich unter Schwarzfärbung gegen 210°.

0,1130 g Subst.: 10,4 ccm N (21°, 767 mm). — 0,1240 g Subst.: 13 ccm N (21°, 768 mm).

$C_7H_8O_5N_2S$ Ber. N 12,07 Gef. N 11,77, 12,2.

p-Kresol-6-nitro-2-sulfanilid entsteht beim Versetzen einer Lösung des Chlorides in Chloroform mit einer Chloroformlösung der diäquimolekularen Menge Anilin. Vom salzsaueren Anilin durch Wasser getrennt und mehrfach aus Methylalkohol umkrystallisiert, bildet das Anilid kleine gelbe Nädelchen, die bei 217° schmelzen.

0,1608 g Subst.: 11,5 ccm N (20°, 760 mm). — 0,1658 g Subst.: 13 ccm N (20°, 765 mm).

$C_{13}H_{12}O_5N_2S$ Ber. N 9,09 Gef. N 8,64, 8,75.

p-Kresol-6-nitro-2-sulf-p-toluidid bildet, wie das Anilid dargestellt und aus Alkohol oder Benzol umkrystallisiert, kleine gelbe, bei 226° schmelzende Nädelchen.

0,1490 g Subst.: 7,8 ccm N (18°, 768 mm). — 0,1582 g Subst.: 9,5 ccm N (18,5°, 769 mm).

$C_{14}H_{14}O_5N_2S$ Ber. N 8,5 Gef. 8,21, 8,37.

p-Kresol-6-nitro-2-sulfosäure-anhydrid entsteht bei mehrstündigem Kochen der Säure (10 g) mit einem Überschuß von Thionylchlorid (30 g).[1]) Die klare Lösung gießt man in Eiswasser, trocknet das Reaktionsprodukt erst auf unglasierten Tontellern, dann im Vakuumexsiccator über P_2O_5. Durch Auskochen mit Äther von gleichzeitig ent-

[1]) Hans Meyer u. Karl Schlegel, M. 34, 564 (1913).

Digitized by Google

standenem Chlorid befreit, bildet das Anhydrid ein gelbliches krystallinisches Pulver, das mehrfach aus Chloroform umkrystallisiert, bei 158—159° schmilzt, sich schwer in Äther, leicht in Chloroform und in Benzol löst.

0,1822 g Subst.: 0,1887 g CO_2, 0,0550 g H_2O. — 0,3004 g Subst.: 16,8 ccm N (20°, 745 mm).

$C_{14}H_{12}O_{11}N_2S_2$	Ber.	C 37,47	H 2,70	N 6,25
	Gef.	„ 37,67	„ 2,85	„ 6,39.

p-Acetoylkresol-6-nitro-2-sulfosaures Natrium,

$$\left.\begin{matrix} NO_2(6) \\ CH_3(4) \end{matrix}\right\} C_6H_2 \left\{\begin{matrix} (1)O,COCH_3 \\ (2)SO_3Na \end{matrix}\right. ,$$

stellten wir dar, da die freie p-Kresol-6-nitro-2-sulfosäure bei dem Versuche, sie zu acetoylieren, sowohl bei der Behandlung mit Acetoylchlorid, als mit Essigsäureanhydrid verharzte. Dagegen entsteht das Natriumsalz der acetoylierten Säure, wenn man das p-kresol-6-nitro-2-sulfosaure Natrium (50 g) mit dem Dreifachen der äquimolekularen Menge Essigsäureanhydrid (60 g) 4 Stunden am Rückflußkühler erhitzt (Badtemperatur 140—150°), bis eine Probe keine Eisenchloridreaktion mehr gibt. Aus Alkohol krystallisiert das Salz in kleinen, schwach gelbgefärbten Würfeln.

0,2499 g Subst.: 0,0572 g SO_4Na_2.

$C_9H_8O_7NNaS$	Ber.	Na 7,74	Gef. Na 7,47.

p-Acetoylkresol-6-nitro-2-sulfonylchlorid, bildet sich bei achtstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad von fein gepulvertem Natriumsalz (50 g) mit PCl_5 (36 g). Beim Versetzen mit Eiswasser scheidet sich aus der flüssigen Masse das rohe Chlorid braunschwarz gefärbt ab. Die abgesaugte, mit Wasser gewaschene, im Exsiccator getrocknete Substanz gibt aus einem Gemisch gleicher Teile Äther und Chloroform umkrystallisiert, hellgelbe, würfelförmige, bei 101,5° schmelzende Krystalle, die sich leicht in Äther, Alkohol und Chloroform lösen.

0,1790 g Subst.: 0,2391 g CO_2, 0,0461 g H_2O. — 0,2202 g Subst.: 0,2901 g CO_2, 0,0631 g H_2O. — 0,3196 g Subst.: 13,2 ccm N (13°, 748 mm). — 0,2629 g Subst.: 0,1221 g AgCl nach Carius.

	$C_9H_8NO_6ClS$			
Ber.	C 35,95	H 2,75	N 4,85	Cl 12,09
Gef.	„ 36,2, 35,92	„ 2,88, 2,99	„ 4,77	„ 11,92.

Man kann dieses Chlorid auch durch Erhitzen von

Digitized by Google

p-Kresol-6-nitro-2-sulfonylchlorid mit Essigsäureanhydrid auf 120° bereiten.

p-Acetoylkresol-6-nitro-2-sulfanilid wird durch Einwirkung der äquimolekularen Menge Anilin auf das in Chloroform gelöste Chlorid gebildet und durch Einengen des Filtrates vom Anilinchlorhydrat unter vermindertem Druck als bräunlichgelbe Krystallmasse gewonnen. Aus Benzol krystallisiert das Anilid in hellgelben Krystallen, die bei 141,5° schmelzen, sich leicht in Alkohol und Benzol, schwer in Äther lösen.

0,2204 g Subst.: 0,4141 g CO_2, 0,0797 g H_2O. — 0,2561 g Subst.: 0,4793 g CO_2, 0,0914 g H_2O. — 0,2821 g Subst.: 18,4 ccm N (13°, 756 mm).

$C_{15}H_{14}O_6N_2S$	Ber.	C 51,4	H 4,03	N 8,00
	Gef.	„ 51,25, 51,13	„ 4,07, 3,99	„ 7,76.

p-Acetoylkresol-6-nitro-2-sulf-p-toluidid bildet, wie das Anilid dargestellt, aus Alkohol und Benzol umkrystallisiert, hellgelbe, bei 113° schmelzende Blättchen, die sich leicht in Alkohol, Äther und Benzol lösen.

0,1225 g Subst.: 0,2358 g CO_2, 0,0514 g H_2O. — 0,3407 g Subst.: 22,2 ccm N (13°, 758 mm).

$C_{16}H_{16}O_6N_2S$	Ber.	C 52,72	H 4,43	N 7,69
	Gef.	„ 52,53	„ 4,67	„ 7,76.

6,6-Dinitro-4,4-dimethylphenylen-o-sulfonylid,

$$\left.\begin{matrix}CH_3(4)\\NO_2(6)\end{matrix}\right\}C_6H_2\left\{\begin{matrix}(1)O.SO_2(2)\\(2)SO_2.O(1)\end{matrix}\right\}C_6H_2\left\{\begin{matrix}(6)NO_2\\(4)CH_3\end{matrix}\right.,$$

ist auf folgenden Wegen hergestellt worden: 1. Aus der krystallwasserfreien Säure (10 g) durch achtstündiges Behandeln mit $POCl_3$ (20 g) bei 75—80°; Ausbeute 1,7 g. 2. Aus dem p-Acetoylkresol-6-nitro-2-sulfonylchlorid (10 g) mit Ammoniak in ätherischer Lösung; Ausbeute 0,45 g. 3. Aus demselben Chlorid (10 g) in Chloroform mit Diäthylanilin[1]); Ausbeute 0,5 g. Man krystallisiert das rohe Sulfonylid mehrfach aus Äther oder aus Benzol, oder aus Ligroin um und erhält es so in kleinen gelbroten Täfelchen. Das neue Sulfonylid schmilzt bei 84,5°, löst sich ziemlich leicht in Alkohol, Chloroform und Eisessig, schwer in

[1]) Vgl. A. 415, 66 (1918). Das dort zur Darstellung von Sulfonyliden verwendete Diäthylamin haben wir durch Diäthylanilin ersetzt.

Digitized by Google

Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff. Die Analysen sind mit dem nach Methode 1 dargestellten Präparat ausgeführt.

0,1832 g Subst.: 0,2643 g CO_2, 0,0432 g H_2O. — 0,1410 g Subst.: 7,6 ccm N (18°, 768 mm). — 0,1572 g Subst.: 8,4 ccm N (17,5°, 768 mm).

$C_{14}H_{10}O_{10}N_2S_2$	Ber.	C 39,05	H 2,34	N 6,51
	Gef.	„ 39,35	„ 2,59	„ 6,35, 6,71.

---

p-Kresol-2,6-disulfosäure,

$$\left.\begin{matrix}CH_3(4)\\SO_3H(6)\end{matrix}\right\}C_6H_2\left\{\begin{matrix}(1)OH\\(2)SO_3H\end{matrix}\right., \; 2H_2O,$$

Schmelzp. 115°. Die uns von Herrn Raschig gespendete Säure war schon ein ziemlich reines Präparat. Eine Probe auf 75—90° unter vermindertem Druck erhitzt, erlitt einen Gewichtsverlust, der einem Gehalt von 2 Mol. Wasser entspricht. Sowohl die aus abs. Methylalkohol als auch die aus Methylalkohol, dem auf 100 ccm 5 ccm Wasser zugesetzt waren, umkrystallisierte Säure enthielt 2 Mol. Krystallwasser.

0,4803 g Rohsäure bei 120°: 0,0578 g H_2O. — 0,5834 g aus CH_3OH krystallisiert: 0,0710 g H_2O. — 0,4356 g aus H_2O-haltigem CH_3OH krystallisiert: 0,0518 g H_2O.

$C_7H_8O_7S_2.2H_2O$	Ber.	$2H_2O$	11,84
	Gef.	„	12,03, 11,97, 11,89.

Die von Krystallwasser befreite Säure schmilzt bei 145°.

Silbersalz, scheidet sich beim Versetzen der konz. Lösung des in Wasser leicht löslichen Ammoniumsalzes mit der berechneten Menge Silbernitratlösung als in Wasser schwer löslicher, mattglänzende kleine Würfel bildender Niederschlag aus.

0,4310 g Subst.: 0,1911 g Ag.

$C_7H_6O_7S_2Ag_2$	Ber.	Ag 44,77	Gef. Ag 44,52.

Kaliumsalz von Engelhardt und Latschinoff[1]) beschrieben.

0,3575 g Subst. bei 120°: 0,049 g H_2O. — 0,4857 g Subst. bei 120°: 0,0657 g H_2O.

$C_7H_6O_7S_2K_2$, $3H_2O$	Ber.	$2H_2O$	13,55
	Gef.	„	13,7, 13,51.

Digitized by Google

Bariumsalz von Engelhardt und Latschinoff[1]) beschrieben.

0,4184 g Subst. bei 120°: 0,0423 g H_2O. — 0,4919 g Subst. bei 120°: 0,0495 g H_2O.

$C_7H_6O_7S_2Ba$, $2^1/_2H_2O$	Ber.	$2^1/_2H_2O$	10,03
	Gef.	„	10,12 10,0.

p-Kresol-2,6-disulfonylchlorid entsteht, wenn man 10 g krystallwasserfreie Säure mit 35 g PCl_5 — etwas mehr als der diäquimolekularen Menge — mischt. Die Reaktion beginnt bei gewöhnlicher Temperatur und wird durch Erhitzen der Masse auf 45—50° zu Ende geführt. Das vorgelegte Wasser nahm 5,57 g Chlorwasserstoff auf, während 5,41 g berechnet waren. Um das entstandene $POCl_3$ zu beseitigen, versetzt man die Reaktionsmasse mit trocknem CCl_4 und destilliert sie unter vermindertem Druck, wobei mit dem CCl_4-Dampf das $POCl_3$ übergeht. Nach mehrmaliger Wiederholung der Destillation unter erneutem Zusatz von CCl_4 enthält der Destillationsrückstand nur noch wenig Phosphor. Man streicht die Masse rasch auf ausgeglühte, in einem mit P_2O_5 beschickten Exsiccator erkaltete unglasierte Tonteller. Die weiße Krystallmasse ist sehr hygroskopisch und hat sich weder aus Ligroin, noch aus Chloroform, noch aus einem Gemisch dieser beiden Lösungsmittel umkrystallisieren lassen. Zwei Chlorbestimmungen gaben etwas zu hohe Werte.

0,4992 g Subst.: 35 ccm $^n/_{10}$-NO_3Ag-Lösung: 0,1240 g AgCl. — 0,3472 g Subst.: 19,8 ccm $^n/_{10}$-NO_3Ag-Lösung: 0,0702 g AgCl.

$C_7H_6O_5S_2Cl_2$	Ber.	Cl 23,24	Gef. Cl 24,86, 24,65.

Wie das Chlorid der p-Kresol-6-nitro-2-sulfosäure läßt sich auch das Chlorid der p-Kresol-2,6-disulfosäure durch Erhitzen mit dem Dreifachen der berechneten Menge Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad, bis eine Probe keine Eisenchloridreaktion mehr gibt, acetoylieren. Das aus einem Gemisch von gleichen Teilen Chloroform und Ligroin umkrystallisierte *p-Acetoylkresol-2,6-disufonylchlorid* bildet weiße würfelförmige, bei 116° schmelzende Krystalle; es ist früher bereits von R. Anschütz und L. Hodenius[2]) aus dem

[1]) Z. Neue Folge 5, 620 (1869). [2]) A. 415, 79 (1918).

Digitized by Google

Natriumsalz der p-Acetoylkresol-2,6-disulfosäure mit PCl_5 dargestellt worden.

0,2511 g Subst.: 0,209 g AgCl nach Carius.

$C_9H_8O_6S_2Cl_2$ Ber. Cl 20,46 Gef. Cl 20,23.

p-Kresol-2,6-disulfanilid wird erhalten, wenn man zu einer Lösung des p-Kresol-2,6-disulfonylchlorids in Chloroform unter Eiskühlung allmählich eine Lösung der berechneten Menge Anilin in Chloroform fließen läßt, von dem entstandenen salzsauren Anilin abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck abdampft. Das aus Methylalkohol oder aus Benzol umkrystallisierte Dianilid bildet weiße büschelartig angeordnete, bei 231° schmelzende Nadeln.

0,1695 g Subst.: 0,3378 g CO_2, 0,0673 g H_2O. — 0,3631 g Subst.: 20,2 ccm N (17°, 760,5 mm).

$C_{19}H_{18}O_5N_2S_2$ Ber. C 54,52 H 4,34 N 6,69
Gef. „ 54,35 „ 4,55 „ 6,55.

p-Kresol-2,6-disulf-p-toluidid, bildet, wie das Anilid dargestellt, aus Methylalkohol oder aus Chloroform umkrystallisiert, kleine, schwach rötlich gefärbte, quadratische, bei 221° schmelzende Blättchen.

0,2063 g Subst.: 0,4131 g CO_2, 0,0903 g H_2O. — 0,3804 g Subst.: 22,2 ccm N (25,5°, 761 mm).

$C_{21}H_{22}O_5N_2S_2$ Ber. C 56,5 H 4,97 N 6,28
Gef. „ 56,3 „ 5,03 „ 6,48.

Das Dichlorid der p-Methylphenylen-o-sulfonylid-o,o-disulfosäure haben R. Anschütz und L. Hodenius früher beschrieben. Wir haben es von neuem dargestellt und es mit Anilin und mit p-Toluidin umgesetzt. Da das Chlorid in den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich oder doch sehr schwer löslich ist, bringt man es unter Eiskühlung mit der tetraäquimolekularen Menge der in Chloroform gelösten beiden Basen in Reaktion. Man trennt das Anilid und das p-Toluidid, die beide in Chloroform schwer löslich sind, durch Behandlung mit warmem Wasser von den Chlorhydraten der beiden Basen und krystallisiert den Rückstand aus Alkoholen oder Benzol um.

p-Methylphenylen-o-sulfonilid-o,o-disulfanilid, $C_{14}H_{10}S_4O_{10} \cdot (NH \cdot C_6H_5)_2$, bildet aus Methylalkohol oder Benzol umkrystallisiert, schwach rötlich gefärbte, bei 262—263° schmelzende Blättchen.

0,1587 g Subst.: 0,2055 g CO_2, 0,0662 g H_2O. — 0,1170 g Subst.: 4,2 ccm N (16°, 764 mm). — 0,2455 g Subst.: 8,8 ccm N (17°, 759 mm).

Digitized by Google

$C_{26}H_{22}O_{10}N_2S_4$	Ber.	C 47,98	H 3,41	N 4,31
	Gef.	C 47,69	„ 3,72	„ 4,19, 4,43.

p-Methylphenylen-o-sulfonylid-o,o-disulfonyl-p-toluidid krystallisiert aus Alkohol in kleinen, bei 258—259° schmelzenden weißen Nädelchen.

0,1945 g Subst.: 0,2697 g CO_2, 0,0862 g H_2O. — 0,1549 g Subst.: 5,4 ccm N (24°, 771 mm). — 0,2470 g Subst.: 8,6 ccm N (20°, 768 mm).

$C_{23}H_{20}O_{10}N_2S_4$	Ber.	C 49,52	H 3,87	N 4,13
	Gef.	„ 49,87	„ 4,17	„ 4,07, 4,10.

Diphenyl-thiophene;

von *Emil Fromm, Paul Fantl* und *Ephraim Leibsohn.*

(Aus dem Institute für Medizin. Chemie der Universität Wien.)

[Eingelaufen am 14. Juni 1927.]

Nach den Angaben der Literatur sind drei von den vier theoretisch möglichen Diphenyl-thiophenen bekannt. Zuerst wurde das *α,α'-Diphenyl-thiophen* (Schmelzp. 153°) von Kapf und Paal[1]) durch Erhitzen von Diphenacyl und Phosphorpentasulfid dargestellt. Einige Zeit später haben Baumann und Fromm[2]) aus der Schmelze von Zimtsäure und Schwefel zwei Substanzen isoliert. Die eine wurde als das eben beschriebene α,α'Diphenyl-thiophen erkannt, der zweiten (Schmelzp. 119° bzw. 124°) mit gleicher prozentischer Zusammensetzung, wurde die Konstitution eines *α,β'-Diphenyl-thiophen* zugeschrieben. Der Konstitutionsbeweis wurde wie folgt geführt: α,β-Diphenyl-thiophen kann aus Zimtsäure und Schwefel ohne sehr tiefgreifende Umwandlung nicht entstehen. Es bleibt somit die Formel eines α,β'- oder β,β'-Diphenyl-thiophens übrig, zwischen welchen zu wählen war. Baumann und Fromm haben sich für ein α,β'-Diphenyl-thiophen entschieden, weil der gleiche Stoff vom Schmelzp. 119° beim raschen Erhitzen

[1]) B. 21, 3058 (1888). [2]) B. 28, 891 (1895).

Digitized by Google

von Anhydro-triacetophenon-disulfid[1]) entsteht. Welche Konstitution auch dem Stoff von Schmelzp. 119° zukommen möge, *β,β'-Diphenyl-thiophen* ist er ganz bestimmt nicht, denn dieser Stoff schmilzt bei 114° und unterscheidet sich durch sein Verhalten gegenüber Sublimat[2]) von dem *α,β'*-Diphenyl-thiophen. *β,β'*-Diphenyl-thiophen ist von Hinsberg[3]) durch eine glatt verlaufende Synthese über *β,β'*-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäureester (aus Thiodiglykolsäureester und Benzil) durch Verseifung und Kohlensäureabspaltung erhalten worden. So hat es den Anschein, als seien drei von den vier möglichen Diphenyl-thiophenen hergestellt und ihre Konstitution feststehend.

Die Sicherheit dieser Feststellung wurde jedoch durch neuere Arbeiten von Steinkopf[4]) in Frage gestellt. Dieser Autor erhielt von *β,β'*-Diphenyl-thiophen kein Quecksilberchloridderivat, dagegen aus *α,α'*- und *α,β'*-Diphenyl-thiophen Quecksilberchloridderivate, welche er für identisch erklärt. Die beiden letzteren Thiophene hat er nach dem Verfahren von Baumann und Fromm hergestellt und kommt zu der Ansicht, daß das *α,α'*-Diphenyl-thiophen vom Schmelzpunkt 153° mit dem sogenannten *α,β'*-Diphenyl-thiophen vom Schmelzp. 119° bzw. 124° identisch sein müßte, da ihre Quecksilberchloridderivate gleichfalls identisch sind, ... „falls nicht etwa ähnliche Verhältnisse, wie bei der sogenannten a-Thiophensäure[5]) vorliegen, daß also die eine Form der beiden Diphenyl-thiophene eine nicht trennbare Mischung zweier Isomerer ist, eine Annahme, die aber wenig Wahrscheinlichkeit besitzt...“ Da die Konstitution des Diphenyl-thiophens vom Schmelzp. 153° nach seiner Darstellung aus Diphenacyl sicher die eines *α,α'*-Derivates ist, so müßte die Substanz vom Schmelzpunkt 119° gleichfalls ein *α,α'*-Diphenyl-thiophen sein. Nach den Ergebnissen von Steinkopf soll somit bei der Schmelze von Zimtsäure mit Schwefel nur dieses Produkt entstehen,

[1]) B. **28**, 905 (1895). [2]) W. Steinkopf, A. **424**, 25, 30 (1921).
[3]) B. **43**, 901 (1910); **48**, 1611 (1915).
[4]) A. **424**, 30 (1921).
[5]) V. Meyer, Die Thiophengruppe, S. 197.

Digitized by Google

das zweite soll den gleichen chemischen Bau haben und sich etwa sterisch von ersterem unterscheiden.

Um eine Entscheidung herbeizuführen, wurde zuerst versucht, das α,β'-Diphenyl-thiophen aus α-Phenyl-β-benzoyl-propionsäure und Phosphorsulfiden zu gewinnen. Die gesuchte Substanz ist dabei nicht erhalten worden. Ferner wurden Derivate von den beiden Diphenyl-thiophenen dargestellt, um die Produkte vergleichen zu können und ihre Identität bzw. Nichtidentität festzustellen. Die beiden Ausgangsstoffe wurden nach Baumann und Fromm dargestellt. Ihre Isolierung ist aber durchaus nicht einfach, und insbesonders bereitet ihre Trennung und Reindarstellung einige Schwierigkeiten, wie aus dem experimentellen Teil hervorgeht. Mit den sorgfältig gereinigten Substanzen wurden die folgenden Umsetzungen durchgeführt:

Brom in Chloroformlösung reagiert auf die beiden Diphenyl-thiophene unter Bildung von *Tetrabromsubstitutionsprodukten.* Das Tetrabromid aus dem Diphenyl-thiophen vom Schmelzp. 119° schmilzt bei 150°, das aus dem α,α'-Diphenyl-thiophen um 53° höher, bei 203°. Brom ohne Lösungsmittel verwandelt α,β'-Diphenyl-thiophen größtenteils in Spaltungsprodukte mit hohem Schwefelgehalt, α,α'-Diphenyl-thiophen dagegen in das oben erwähnte Tetrabromid vom Schmelzp. 203°.

Noch verschiedener ist das Verhalten der beiden Stoffe gegen *konz. Salpetersäure.* Während das *α,α'-Diphenyl-thiophen* in glatter Reaktionsfolge als Hauptprodukt ein *Trinitroderivat* und nur als Nebenprodukt ein *Dinitro-diphenyl-thiophen* liefert, wird das tiefer schmelzende Isomere durch konz. Salpetersäure tiefgreifend zersetzt. Man erhält zwar ein gutkrystallisiertes, stickstoffhaltiges Produkt, dasselbe hat aber entgegen aller Erwartung einen höheren Schwefelgehalt als das Ausgangsmaterial. Demnach hat neben der Nitrierung ein tiefgehender Eingriff in das Molekül stattgefunden.

Obwohl bei den angeführten Reaktionen das α,β'-Diphenyl-thiophen viel unbeständiger ist als das höher schmelzende Produkt, so zeigen sie doch beide den gleichen

Digitized by Google

Widerstand gegen *Reduktionsmittel.* Es gelingt weder mit nascierendem Wasserstoff, noch durch Zinkstaubdestillation die Substanzen zu entschwefeln.

Behandelt man sowohl das α,α'-Diphenyl-thiophen, wie auch das niedriger schmelzende Isomere mit *Acetylchlorid* und Aluminiumchlorid nach Friedel-Crafts, so erhält man in beiden Fällen *Monomethylketone.* Während das erstere einen Schmelzpunkt von 214° hat, schmilzt das Monomethylketon des α,β'-Diphenyl-thiophen bei 94°.

Sehr charakteristisch ist das Verhalten der Diphenylthiophene gegenüber *Pikrinsäure.* Das tiefschmelzende Produkt gibt in gesättigter, alkoholischer Lösung mit einer ebensolchen Pikrinsäurelösung ein schön krystalliertes, rubinrotes Pikrat, während das α,α'-Diphenyl-thiophen auf gleiche Weise behandelt, kein Pikrat abscheidet.

Nach diesen Befunden, welche deutlich die *Nichtidentität der beiden Diphenyl-thiophene* zeigen, wurden schließlich die Angaben von Steinkopf[1]) mit dem möglichst reinen Ausgangsmaterial nachgeprüft. Dabei zeigte sich nun einwandfrei, daß entgegen den Angaben von Steinkopf, *ganz reines α,α'-Diphenyl-thiophen niemals ein HgCl-haltiges Produkt liefert,* während Produkte vom Schmelzp. 119—124° stets eine HgCl-Verbindung in Übereinstimmung mit den Angaben von Steinkopf gaben.

Auch mit *Quecksilberacetat* liefert in gleicher Weise nur das tiefschmelzende Produkt Hg-haltige Derivate, nicht aber α,α'-Diphenyl-thiophen. Auch bei Veränderung der Versuchsbedingungen ist es auf keine Weise gelungen, eine Hg-Verbindung des α,α'-Diphenyl-thiophens zu isolieren.

Zerlegt man die Quecksilberchloridverbindung des α,β'-Diphenyl-thiophens mit Salzsäure und H_2S, so erhält man das Ausgangsmaterial vom Schmelzp. 119° unverändert wieder, wie es auch Steinkopf erhalten hat. Leider unterließ es dieser Autor, das von ihm erhaltene Quecksilberchloridderivat des α,α'-Diphenyl-thiophens zu zerlegen.

Diese Erfahrungen stehen offensichtlich mit den An-

[1]) A. 424, 30—55 (1921).

Digitized by Google

gaben von Steinkopf in Widerspruch. Die HgCl-Verbindung des α,α'-Diphenyl-thiophens, welche Steinkopf beschreibt, hat er augenscheinlich aus nicht genügend gereinigtem α,α'-Diphenyl-thiophen erhalten. Das ist umso mehr wahrscheinlich, als es sehr schwer ist, α,α'-Diphenyl-thiophen ganz rein und frei von seinem Isomeren zu bekommen. Daß Steinkopf ein mit wenigen Prozenten des tieferschmelzenden Isomeren verunreinigtes α,α'-Diphenyl-thiophen in den Händen hatte, ergibt sich übrigens aus seinen eigenen Angaben[1]) über die Ausbeute der HgCl-Verbindung. Denn er hat aus seinem α,α'-Diphenyl-thiophen nur 7—11 Proc. HgCl-Verbindung, aus dem niedriger schmelzenden Diphenyl-thiophen 27—45 Proc. Ausbeute an HgCl-Produkt erhalten.

Nachdem oben gezeigt worden ist, daß α,α'-Diphenyl-thiophen mit Quecksilbersalzen keine Verbindung liefert, fällt auch der Widerspruch fort, den Steinkopf[2]) selbst herausgefunden hat, wenn er schreibt: „Besonders auffallend ist, daß das 3,4-Diphenyl-thiophen trotz zweier freier α-Stellungen nicht mit Sublimat reagiert, während die beiden isomeren Formen des 2,5-Diphenyl-thiophens noch eine nicht unerhebliche Reaktionsfähigkeit besitzen. Gerade das Gegenteil sollte man erwarten." Gegen diesen Satz Steinkopfs ist nun der Einwand zu erheben, daß von zwei isomeren Formen des 2,5-Diphenyl-thiophen gesprochen wird. Denn es ist erwiesen worden, daß die beiden Reaktionsprodukte der Schmelze von Zimtsäure mit Schwefel zwei verschiedene chemische Individuen darstellen. Sie zeigen durchaus verschiedenes chemisches Verhalten. Echtes α,α'-Diphenyl-thiophen (Schmelzp. 153°) gibt keine HgCl-Verbindung, wohl aber sein Isomeres, welches nicht 2,5-, sondern 2,4-Diphenyl-thiophen ist.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung von α,α'- und α,β'-Diphenyl-thiophen.

Die Reaktion von Zimtsäure und Schwefel wird, wie Baumann und Fromm[3]) angegeben haben, durchgeführt. Erhitzung über 235° empfiehlt sich nicht, da sonst der Kolbeninhalt verharzt. Die erkaltete Reaktionsmasse wird mehrmals mit Alkohol und schließlich mit Aceton aus-

[1]) Steinkopf, A. **430**, 91 (1923).
[2]) Steinkopf, A. **430**, 93 (1923). [3]) A. a. O.

Digitized by Google

gekocht. Das aus den Lösungsmitteln auskrystallisierte Substanzgemisch wird wiederholt aus Alkohol umkrystallisiert. Die getrocknete Substanz wird dann mit Äther geschüttelt. Der in Lösung gegangene Teil hat nach dem Verdunsten des Äthers einen Schmelzpunkt von 112—120°; der weit größere Teil der Substanz löst sich nicht in Äther und schmilzt nach dem Behandeln mit demselben bei 138—142°. Mit alkalischer Plumbitlösung gibt dieser höher schmelzende Teil keine Schwarzfärbung mehr, ist also von elementarem Schwefel befreit. Krystallisiert man die Substanzen vom Schmelzp. 138—142° wiederholt aus Alkohol und Aceton um, so wird der Schmelzpunkt nur auf 148 bis 149° erhöht. Der höchste Schmelzp. 153° wird erreicht, wenn man die Substanz in wenig Eisessig löst und mit einigen Tropfen Perhydrol kurze Zeit am Wasserbade erwärmt. Beim Erkalten krystallisiert dann reines α,α'-Diphenyl-thiophen aus.

8,412 mg Subst. verbrauchten 3,55 ccm $^n/_{50}$-NaOH (nach Pregl).

$C_{16}H_{12}S$ Ber. S 13,56 Gef. S 13,51.

Mit einer 0,05-proc. Lösung von Isatin in konz. Schwefelsäure gibt dieser Körper eine tiefe, saftgrüne Färbung. Ausbeute etwa 5—8 g aus 100 g Zimtsäure. Das ätherlösliche Substanzgemisch wird durch Kochen mit Bleioxydnatron von Schwefel befreit. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol wird der Schmelzpunkt auf 119 bis 124° erhöht.

3,051 mg Subst: 9,020 mg CO_2, 1,47 mg H_2O. — 6,495, 10,205, 7,011 mg Subst. verbrauchten 2,825, 4,45, 3,125 ccm $^n/_{50}$-NaOH (nach Pregl).

$C_{16}H_{12}S$	Ber. C 81,35	H 5,08	S 13,56	
	Gef. „ 80,63	„ 5,39	„ 13,92, 13,96, 14,26.	

Mit einer 0,05-proc. Lösung von Isatin in konz. Schwefelsäure gibt dieser Stoff eine tiefe, saftgrüne Färbung. Ausbeute 2—4 g aus 100 g Zimtsäure.

Tetrabrom-α,α'-diphenyl-thiophen.

2 g der Substanz vom Schmelzp. 153° werden in Chloroform gelöst und mit Brom bis zur bleibenden Braunfärbung

Digitized by Google

versetzt. Es entweicht viel Bromwasserstoff. Die Entwicklung hört nach 12 Stunden auf. Das überschüssige Brom und das Lösungsmittel werden durch Eindampfen verjagt. Der erhaltene weiße Rückstand hat nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig einen konstanten Schmelzpunkt von 203°.

0,1006, 0,0949 g Subst.: 0,1294, 0,1208 g CO_2, 0,0171, 0,0159 g H_2O. — 0,0851 g Subst.: 0,0355 g $BaSO_4$. — 0,0693, 0,0714 g Subst.: 0,0953, 0,0975 g AgBr.

$C_{16}H_8Br_4S$	Ber. C 34,78		H 1,45		Br 57,97		S 5,79
	Gef. „ 35,08, 34,72		„ 1,9, 1,87		„ 58,52, 58,11		„ 5,72.

Ausbeute etwa 50 Proc. der Theorie an reinem Produkt. Denselben Stoff erhält man, wenn man Brom auf das trockene Ausgangsmaterial einwirken läßt.

Tetrabrom-α,β'-diphenyl-thiophen.

Behandelt man das Diphenyl-thiophen vom Schmelzpunkt 119 bzw. 124° in Chloroformlösung mit Brom und verfährt in gleicher Weise wie beim isomeren Produkt angegeben, so erhält man aus Eisessig einen Stoff in weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 150°, Ausbeute 50—60 Proc. der Theorie.

0,0925, 0,1063 g Subst.: 0,1186, 0,1350 g CO_2, 0,0154, 0,0168 g H_2O. — 0,0646 g Subst.: 0,0886 g AgBr, 0,0262 g $BaSO_4$. — 0,0865 g Subst.: 0,1175 g AgBr, 0,0374 g $BaSO_4$.

	$C_{16}H_8Br_4S$			
Ber. C 34,78	H 1,45	Br 57,97	S 5,79	
Gef. „ 34,97, 34,64	„ 1,86, 1,77	„ 58,37, 57,81	„ 5,57, 5,94.	

Läßt man Brom auf die trockene Substanz vom Schmelzp. 119 bzw. 124° einwirken, so entsteht unter heftiger Reaktion als Hauptprodukt eine Substanz vom Schmelzp. 245°, die sich nur in Schwefelkohlenstoff löst. Als Nebenprodukt entsteht das oben erwähnte Tetrabromid. Nach der Analyse des Hauptproduktes scheint es sich wegen des auffallend hohen Schwefelgehaltes um ein Bromderivat eines Spaltungsproduktes des α,β'-Diphenyl-thiophens zu handeln.

0,0707, 0,0762 g Subst.: 0,0736, 0,0779 g CO_2, 0,0106, 0,0130 g H_2O. — 0,0558, 0,0668 g Subst.: 0,0764, 0,0926 g AgBr, 0,0457, 0,0540 g $BaSO_4$. — 0,0728 g Subst.: 0,0574 g $BaSO_4$.

Gef. C 28,4	H 1,67	Br 58,27	S 11,25	
„ 27,88	„ 1,91	„ 58,99	„ 11,1, 10,83.	

Digitized by Google

Trinitro-α,α'-diphenyl-thiophen.

2 g des Stoffes vom Schmelzp. 153° werden mit farbloser konz. Salpetersäure übergossen. Erst beim Erwärmen entwickeln sich reichlich Stickoxyddämpfe. Die Substanz löst sich dabei vollständig auf. Beim Erkalten fällt aus der roten Lösung ein gelber Niederschlag von dichten Krystallmassen aus, welcher nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig oder durch Fällen aus Nitrobenzol mit Alkohol rein erhalten wird. Gelbe Nadeln, Schmelzpunkt 243°. Ausbeute 80 Proc. der Theorie.

0,1112, 0,0755 g Subst.: 0,214, 0,1435 g CO_2, 0,0302, 0,0180 g H_2O. — 0,0918, 0,0986 g Subst.: 0,0530, 0,0593 g $BaSO_4$. — 0,0792 g Subst.: 7,7 ccm N (17°, 748 mm). — 4,406 mg Subst.: 0,44 ccm N (23°, 748 mm).

$C_{16}H_9S(NO_2)_3$

Ber.	C 51,75		H 2,42		S 8,62		N 11,32	
Gef.	„ 52,5	51,84	„ 3,04	2,67	„ 8,38	8,26	„ 11,26	11,33.

Dinitro-α,α'-diphenyl-thiophen.

Aus den Eisessigmutterlaugen des eben beschriebenen Stoffes erhält man beim Verdünnen mit Wasser eine Substanz, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus starker Essigsäure bei 189° schmilzt. Gelbe Nadeln, Mischschmelzpunkt mit dem Trinitroprodukt 213°.

0,0723, 0,0964 g Subst.: 0,1572, 0,2087 g CO_2, 0,0207, 0,0279 g H_2O. — 0,0815 g Subst.: 0,0571 g $BaSO_4$. — 0,070 g Subst.: 5,3 ccm N (17°, 750 mm).

$C_{16}H_{10}S(NO_2)_2$

Ber.	C 58,89		H 3,06		S 9,81		N 8,59	
Gef.	„ 59,30	59,04	„ 3,2	3,24	„ 9,62		„ 8,79	

α,β'-Diphenyl-thiophen und Salpetersäure.

Ganz anders reagiert das α,β'-Diphenyl-thiophen mit konz. Salpetersäure. Beim Zusammenbringen der beiden Komponenten entwickelt sich bereits in der Kälte unter Aufschäumen reichlich NO_2. — Die Substanz geht in eine schwarze, glänzende Masse über, beim Erwärmen wird sie dunkelgrün. Kühlt man das Reaktionsgemisch ab, setzt sich die grüne Substanz am Boden des Gefäßes ab. Der Stoff ist in den meisten Lösungsmitteln unlöslich, nur heißes Nitrobenzol nimmt ihn auf. Beim Verdünnen mit Alkohol bis zur Trübung erhält man gelbe Nadeln. Dieser Vorgang einige Male wiederholt, ergibt eine Substanz vom Schmelzp. 271°. Sie ist stickstoffhaltig und hat einen höheren

Digitized by Google

Schwefelgehalt als das Ausgangsmaterial. Mischschmelzpunkt mit dem Trinitro-α,α'-diphenyl-thiophen 235°, mit dem Dinitro-α,α'-diphenyl-thiophen 184—220°.

0,0774, 0,0936 g Subst.: 0,1399, 0,1701 g CO_2, 0,0163, 0,0173 g H_2O. — 0,0866 g Subst.: 6,8 ccm N (19°, 747 mm). — 4,239 mg Subst.: 0,322 ccm N (23°, 748 mm). — 0,080 g, 6,511 mg Subst.: 0,098 g, 8,5 mg $BaSO_4$.

Gef. C 49,3, 49,56 H 2,36, 2,06 N 8,63, 9,02 S 16,83, 17,93.

Pikrat des α,β'-Diphenyl-thiophens.

0,75 g der Substanz vom Schmelzp. 119° werden in ungefähr 200 ccm Alkohol in der Kälte klar gelöst und mit einer kalt gesättigten, alkoholischen Pikrinsäurelösung versetzt. Nach einigen Tagen scheiden sich große rubinrote Nadeln vom Schmelzp. 133—134° aus. Das Pikrat läßt sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol nicht reinigen, da es dabei in seine Komponenten zerfällt. Ausbeute 1,1 g.

3,572, 4,465 mg, Subst.: 6,170, 7,740 mg CO_2, 0,825, 1,050 mg H_2O. — 5,746, 3,188 mg Subst.: 0,612 ccm N (20°, 749 mm), 0,332 ccm (19°, 748 mm).

$C_{16}H_{12}S + 2(C_6H_3N_3O_7)$

Ber. C 48,41		H 2,59		N 12,1	
Gef. „ 47,11	47,28	„ 2,58	2,62	„ 12,22	11,98.

Die Zerlegung des Pikrates wurde mit verdünnter Natronlauge und Äther durchgeführt. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Lauge gewaschen, nach dem Abdunsten des Äthers hinterbleibt das Ausgangsmaterial vom Schmelzp. 119°.

7,255 mg Subst.: 3,18 ccm $^n/_{50}$-NaOH.

Ber. S 13,56 Gef. S 14,02.

Das α,α'-Diphenyl-thiophen gibt auf die beschriebene Weise behandelt, kein Pikrat.

α,α'-Diphenyl-thiophen-β-methylketon.

Äquivalente Mengen α,α'-Diphenyl-thiophen, Acetylchlorid und Aluminiumchlorid werden nacheinander in frisch destillierten Schwefelkohlenstoff eingetragen. Es wird längere Zeit am Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich blutrot. Nach dem Aufhören der Salzsäureentwicklung gießt man das Reaktionsgemisch in kaltes Wasser. Die Schwefelkohlenstofflösung wird abgedampft und die zurückgebliebene schwarze Schmiere mit Alkohol

Digitized by Google

extrahiert. Die erkaltete Lösung scheidet eine Substanz in gelben Nadeln aus, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol ihren Schmelzpunkt auf 214° erhöht.

3,510 mg Subst.: 1,25 ccm $^n/_{50}$-NaOH.

$C_{18}H_{14}SO$ Ber. S 11,51 Gef. S 11,42.

Die Ausbeute ist schlecht. Der größte Teil des Ausgangsmaterials verharzt.

Methylketon des α,β'-Diphenyl-thiophens.

Behandelt man Produkte vom Schmelzp. 119—124° in gleicher Weise wie das Isomere, so färbt sich das Reaktionsgemisch anfangs smaragdgrün, wird aber nach einiger Zeit braun. Die hier resultierende Substanz ist in Alkohol viel leichter löslich als das eben beschriebene Produkt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verdünnten Alkohol steigt der Schmelzpunkt auf 94°.

6,818, 7,108 mg Subst.: 2,45, 2,6 ccm $^n/_{50}$-NaOH.

$C_{18}H_{14}SO$ Ber. S 11,51 Gef. S 11,72, 11,52.

α,α'-Diphenyl-thiophen, Sublimat und Natriumacetat.

Die hier angestellten Versuche wurden genau nach den Vorschriften von Steinkopf[1]) durchgeführt.

a) Wäßrige Sublimat- und Natriumacetatlösung zur alkoholischen Lösung des α,α'-Diphenyl-thiophens in den von Steinkopf angegebenen Konzentrationen zugefügt, fällen sofort einen Stoff in glänzenden Blättchen aus, welcher sich auch nach 14 Tagen nicht verändert. Nach dem Abfiltrieren erhält man die Hauptmenge des Ausgangsmaterials vom Schmelzp. 153° unverändert zurück. Die letzten Reste desselben können durch Fällen mit Wasser aus dem Filtrat gewonnen werden. Dieser Versuch wurde mehrmals mit dem gleichen Erfolge wiederholt.

b) Alkoholische Lösungen von α,α'-Diphenyl-thiophen, Sublimat und Natriumacetat vermischt, bleiben 14 Tage lang klar. Wird die Lösung mit Wasser gefällt und die erhaltene Substanz aus Alkohol umkrystallisiert, so erhält man weiße Blättchen von quecksilberfreiem Ausgangsmaterial. Schmelzp. 153°.

c) 2 g Diphenyl-thiophen vom Schmelzp. 153° werden mit 200 ccm Alkohol, 80 g wäßriger Sublimatlösung und 14 g Natriumacetatlösung unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Das Ausgangsmaterial fällt sofort beim Zusatz der wäßrigen Sublimatlösung teilweise aus und löst sich auch in der Siedehitze nicht mehr auf. Nach 2½ stündigem Kochen wird heiß filtriert, der Rückstand schmilzt nach dem Umkry-

[1]) A. 424, 55, 43 Fußnote 1 (1921).

Digitized by Google

stallisieren aus Xylol bei 153° und ist quecksilberfrei. Aus der alkoholischen Lösung fällt gleichfalls unverändertes Ausgangsmaterial aus.[1])

d) Alkoholische Lösungen der 3 Komponenten 2—3 Stunden erhitzt, bleiben fast klar. Es setzt sich nur ein ganz geringer, graubrauner Niederschlag am Boden des Gefäßes ab, welcher in Xylol unlöslich ist und nicht schmilzt (offenbar basisches Quecksilberacetat). Im Filtrat fällt beim Erkalten oder nach dem Verdünnen mit Wasser reines Ausgangsmaterial vom Schmelzp. 153° aus. Auch diese Versuche wurden mehrmals mit dem gleichen Ergebnis wiederholt.

α,β'-Diphenyl-thiophen-mercurichlorid.

Das α,β'-Diphenyl-thiophen vom Schmelzp. 119 bzw. 124° reagiert mit Sublimat- und Natriumacetatlösung unter Bildung einer Quecksilberchloridverbindung vom Schmelzp. 222° in Übereinstimmung mit den Angaben von Steinkopf. Diese Verbindung entsteht sowohl mit wäßriger als auch alkoholischer Sublimatlösung in der Siedehitze, wie auch bei gewöhnlicher Temperatur. Ausbeute 35—50 Proc. d. Theorie.

8,338, 5,885 mg Subst.: 4,234, 2,906 mg $BaSO_4$ (Carius).

$C_{16}H_{11}SHgCl$ Ber. S 6,8 Gef. 6,97, 6,78.

Steinkopf hat die HgCl-Verbindung durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure in das Ausgangsmaterial vom Schmelzp. 124° verwandelt. Die Zerlegung gelingt besser durch Hinzufügen einiger Tropfen konz. Salzsäure zur heißen, alkoholischen Lösung der Substanz und Einleiten von Schwefelwasserstoff. Das Ausgangsmaterial krystallisiert nach dem Abfiltrieren des Quecksilbersulfids aus der heißen Lösung in glänzenden, weißen Blättchen vom Schmelzp. 119° fast quantitativ aus.

Verhalten der beiden Diphenyl-thiophene gegen Quecksilberacetat.

Wird α,α'-Diphenyl-thiophen in Eisessig gelöst und mit einer essigsauren Lösung von Mercuriacetat 3 Stunden lang erhitzt, so krystallisiert beim Erkalten unverändertes Ausgangsmaterial (Schmelzpunkt 153°) aus. Behandelt man das α,β'-Diphenyl-thiophen in der eben beschriebenen Weise, so erhält man nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig eine quecksilberhaltige Substanz vom Schmelzp. 207—208°. An der Luft zersetzt sie sich bald unter Änderung des Schmelzpunktes und Abspaltung von Essigsäure. Sie wird dabei dunkler. Nach den Werten der Analyse dürfte es sich um ein Gemenge von Quecksilberacetatverbindung und Quecksilber-tetraphenyldithienyl handeln.

0,0517, 0,0546 g Subst.: 0,0223, 0,0229 g HgS.

$C_{16}H_{11}SHgOOC.CH_3$	Ber. Hg	40,54
	Gef. „	37,18, 36,16.
$(C_{16}H_{11}S)_2Hg$	Ber. „	29,85.

[1]) A. 424, 56 (1921), Versuch Nr. 2.

Digitized by Google

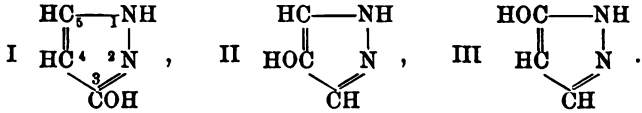
Über 4-Oxy-pyrazole und deren Tautomerie;

von *Alfred Bertho* und *Hans Nüssel.*

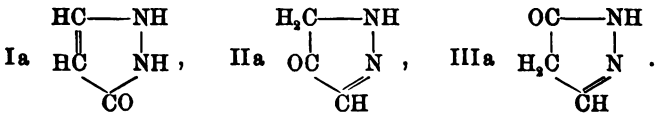
(Aus den Chemischen Laboratorien der Universität Heidelberg und der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München.)

[Eingelaufen am 14. Juli 1927.]

Das Pyrazol ist nach seiner Struktur in der Lage, drei verschiedene Oxyverbindungen zu bilden, denen folgende Formeln zuzuschreiben sind:



Die Annahme einer Keto-Enoltautomerie führt zu entsprechenden Oxoverbindungen:



Für Oxy- und Oxopyrazole können weitere Strukturformeln konstruiert werden, die aber für die folgenden Untersuchungen ohne Bedeutung sind.

Im allgemeinen zeigen die in großer Anzahl bekannten 5-Oxy- und auch die selteneren 3-Oxypyrazole den Charakter von Oxoverbindungen, Pyrazolonen. Die nur vereinzelt bekannten 4-Oxypyrazole dagegen scheinen wahre Hydroxylverbindungen, Phenole der Pyrazolreihe, zu sein. Es hat den Anschein, als ob die Stellung des Sauerstoffs im Ring bestimmend sei für die Art seiner Bindung. Bei genauerer Betrachtung ergeben sich aber Tatsachen, die eine Gesetzmäßigkeit in dieser Beziehung nicht gerechtfertigt erscheinen lassen.

Es gibt in der Reihe der 5-Pyrazolone Verbindungen, in denen ein Radikal an den Sauerstoff gebunden ist. So lassen sich aus 5-Pyrazolonen durch Alkylierung und Acy-

Digitized by Google

lierung 5-Alkoxy-[1]) bzw. 5-Acyloxypyrazole[2]) erhalten. Diesen Verbindungen liegt dann die Formel III zugrunde. Auch echte 5-Hydroxylverbindungen des Pyrazols sind bekannt, z. B. das Tartrazin[3]), ein Oxy-azopyrazol, das als Farbstoff Verwendung findet.

Ein fast immer brauchbares Reagens zur Unterscheidung von Oxy- und Oxoverbindungen, d. h. Enolen und Ketonen, ist Eisenchlorid. Es gibt mit Enolen in wäßriger oder alkoholischer Lösung charakteristische, blaue, violette, grüne, braune Färbungen, die Enolreaktion. Mit Ketonen tritt keine Färbung ein. Nur in wenigen Fällen versagt die Enolreaktion, z. B. beim Dicarboxyglutaconsäureester[4]), der Enolreaktion gibt, ohne eine Hydroxylgruppe zu enthalten.

Eine Betrachtung der bekannten, als 5-Pyrazolone bezeichneten Körper zeigt nun, daß die meisten zwar keine, einige dagegen ganz ausgeprägte Enolreaktionen geben. So gibt das Pyrazolon selbst mit Eisenchlorid Braunrotfärbung[5]), desgleichen Antipyrin.[6]) Pyramidon erzeugt mit schwach salzsaurer Eisenchloridlösung Blaufärbung.[7]) Vor allem aber geben 5-Pyrazolon-4-carbonsäureäthylester[8]) und 5-Pyrazolon-3-carbonsäure[9]) in wäßriger und alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid Violettfärbung. 1-Phenyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure[10]) gibt Blaufärbung.

Diese Tatsachen weisen darauf hin, daß manche als Pyrazolone angesehene Körper in Lösung als Hydroxylverbindungen vorliegen müssen oder aber, daß zum mindesten ein Gleichgewicht ihrer Keto- und ihrer Enolform besteht. Der Grund, warum bei den meisten Pyrazolonen ähnliche

---

[1]) Knorr, B. 28, 706 (1895); v. Pechmann, B. 28, 1626 (1895); Grandmougin, Havas u. Guyot, Ch. Z. 37, 813 (1913).

[2]) Stolz, J. pr. 55, 145 (1897).

[3]) Ziegler, Locher, B. 20, 834 (1887).

[4]) Wislicenus, A. 291, 174 (1899).

[5]) Ruhmann, B. 27, 1658 (1894).

[6]) Vgl. Knorr, B. 17, 2038 (1884).

[7]) Knorr u. Stolz, A. 293, 66 (1896).

[8]) Ruhemann, B. 27, 1660 (1894).

[9]) v. Rothenburg, B. 25, 3442 (1892).

[10]) Wislicenus, A. 246, 321 (1888).

Digitized by Google

Erscheinungen nicht beobachtet werden können, ist darin zu suchen, daß ihre Substituenten nach Art und Stellung einen Bindungswechsel zugunsten der Enolform verhindern. Andererseits werden gewisse Gruppen, ·COOH und ·COOR[1]), sofern ihre Anordnung im Pyrazolring entsprechend ist, der Enolbildung dienlich sein. Das trifft in vollem Umfange für den erwähnten 5-Pyrazolon-4-carbonester zu, der die charakteristische Gruppe ·CO·CH·CO· enthält, während für die beiden erwähnten 5-Pyrazolon-3-carbonsäuren die Verhältnisse etwas komplizierter zu liegen scheinen.

4-Oxypyrazole sind nur vereinzelt bekannt geworden. L. Wolff[2]) hat aus Diazotetronsäure 4-Oxypyrazol-3-carbonsäure und das 4-Oxypyrazol, aus Phenylhydrazin und β-Bromacetessigester den 1-Phenyl·4-oxypyrazol-3-carbonsäureester bzw. das Pyrazol dargestellt. O. Dimroth[3]) erhielt gelegentlich einer Arbeit mit Diazobenzolimid als Nebenprodukt 4-Oxypyrazol-3,5-dicarbonsäuredimethylester.

Alle diese Verbindungen geben Enolreaktionen. Mit Benzoylchlorid lassen sich die entsprechenden Benzoylverbindungen herstellen, die keine Enolreaktion mehr zeigen. Auch die rasch verlaufende Anlagerung von Phenylisocyanat läßt auf den Enolcharakter schließen. L. Wolff[4]) ist es nicht gelungen, eine der Verbindungen in die Ketoform umzulagern. Das schließt aber noch nicht aus, daß in Lösung ein Gleichgewicht der Enolform und der Ketoform vorliegt, oder daß durch die Einführung geeigneter Substituenten schließlich ein Gleichgewicht in Erscheinung tritt. Es sind noch zwei mehrfach substituierte 4-Oxypyrazole bekannt, 3,5-Dimethyl-4-oxypyrazol und 3-Methyl-5-phenyl-4-oxypyrazol, für die die Darsteller keine Enolreaktion angeben.[5]) Schließlich hat L. Wolff[6]) aus 1-Phenyl-4-oxypyrazol-3-carbonsäure ein 4-Ketopyrazol-5-phenylhydrazon herstellen können.

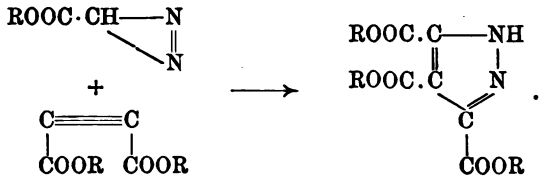
---

[1]) K. H. Meyer, B. 45, 2846 (1912); Knorr, A. 303, 133 (1898).
[2]) L. Wolff, A. 313, 15 (1900).
[3]) O. Dimroth, A. 335, 109 (1904).
[4]) L. Wolff, A. 313, 1 (1900).
[5]) Sachs u. Römer, B. 35, 3313 (1902). [6]) A. a. O.

Digitized by Google

Die gepflogenen Betrachtungen führen zu dem Ergebnis, daß die in 3-, 4- oder 5-Stellung Sauerstoff enthaltenden Pyrazolkörper bei geeigneter Substitution *in Lösung* vielleicht in Form eines desmotropen[1]) Gemisches ihrer Keto- und Enolformen vorliegen können. Eingehende Untersuchungen der Tautomerieverhältnisse bei Oxypyrazolen in Lösung sind bislang noch nicht ausgeführt worden. Die Aussicht, solche Verhältnisse aufzufinden, war bei den 4-Oxypyrazol-5-carbonestern am größten, denn sie enthalten in geeigneter Form die charakteristische Gruppe ·CO·CH·CO· bzw. ·CO·C:COH· und ihre Analogie zum Acetessigester ist offensichtlich. Entscheidend aber war die nachfolgende Überlegung, die nicht allein zur Beschaffung des — auch hinsichtlich weiterer Substitution — geeigneten Materials ausgezeichnete präparative Methoden ergab, sondern auch wesentliche Analogien zur Triazolreihe aufdeckte. Dieser letztere Umstand war besonders bedeutungsvoll. Eine Möglichkeit, um zu 4-Oxypyrazolen zu gelangen, eröffnet sich nämlich aus folgenden Betrachtungen:

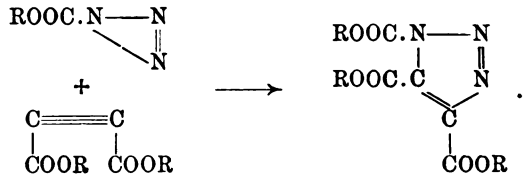
Diazoessigester einerseits und *Azide* andererseits geben eine Reihe von Reaktionen, die bis in feinste Einzelheiten in *Analogie* zu einander stehen. Die zuerst mit den aliphatischen Diazoverbindungen ausgeführten Kondensationen mit aliphatischen Körpern doppelter und dreifacher Kohlenstoffbindung führten zu *Pyrazolin-* und *Pyrazolderivaten.* Ganz analog erhielt man aus Aziden und den gleichen aliphatischen ungesättigten Verbindungen *Triazolin-* und *Triazolderivate.* Diese Analogie läßt sich am besten an Hand eines Schemas erläutern:



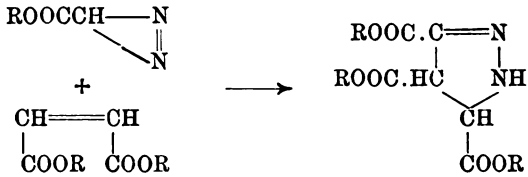
Diazoessigester + Acetylendicarbonester — Pyrazol-tricarbonsäureester

[1]) Hinsichtlich der Definition der Begriffe „desmotrop" und „tautomer" vgl. Anm. S. 295.

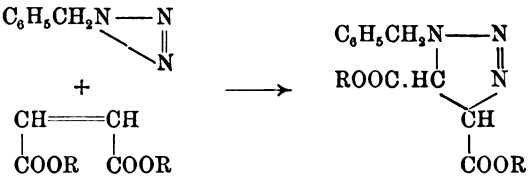
Digitized by Google



Azidoameisensäureester + Acetylendicarbonester — Triazol-tricarbonsäureester [1])

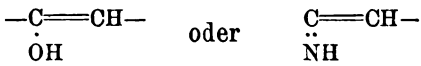


Diazoessigester + Fumarsäureester — Pyrazolin-tricarbonsäureester



Benzylazid + Fumarsäureester — Benzyl-triazolin-tricarbonsäureester [1])

Die Analogie erstreckt sich auch auf etwas anders geartete Reaktionen, nämlich auf Ringkondensationen, bei denen Azomethin- und Azidogruppen mit aliphatischen Verbindungen, die die Gruppen



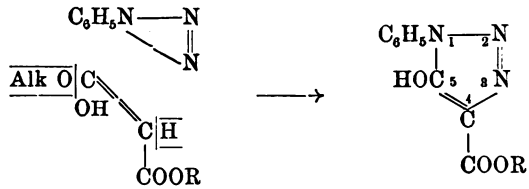
enthalten oder in der Reaktion bilden können, zu Fünfringen, Oxypyrazolen bzw. Oxytriazolen und Aminopyrazolen bzw. Aminotriazolen zusammentreten. Derartige Analogien waren vor diesen Untersuchungen in der Diazoreihe nur vereinzelt bekannt geworden. Die von Klages [2]) ausgeführte Kondensation

[1]) Unveröffentlichte Beobachtungen von Th. Curtius, W. Klavehn u. K. Raschig.

[2]) Klages, J. pr. 65, 387 (1902); Klages u. Rönneburg, B. 36, 1128 (1903).

Digitized by Google

von Diazoessigester mit Acetylaceton, die zu einem Oxypyrazol führt, stellt hier einen Einzelfall dar — die Bildung von Aminopyrazolen in der angegebenen Weise war bisher überhaupt noch nicht bekannt; sie wurde an dieser Stelle gelegentlich realisiert —, während mit Azidokörpern zahlreiche Kondensationen sowohl zu Oxy- als auch zu Aminotriazolen ausgeführt worden sind.[1]) O. Dimroth hat die Verhältnisse mit Arylaziden eingehend studiert. Arylazide kondensieren sich u. a. mit Malonester zu 1-Aryl-5-oxytriazol-4-carbonestern. Die Reaktion verläuft wie folgt, z. B.



Mit Triazolen dieser Art hat O. Dimroth seine klassischen Untersuchungen über die Gleichgewichtsverhältnisse und Umlagerungsgeschwindigkeiten ausgeführt.

Die Kondensation von Arylazid mit Monomethylmalonester ergab ein 1-Aryl-4-methyl-5-oxytriazol.

Diazoessigester ist, obwohl eine solche Reaktion auf der Hand liegt, noch niemals mit Malonester und monosubstituierten Malonestern kondensiert worden. Abgesehen davon, daß es in systematischer Hinsicht interessant war, diese präparative Möglichkeit auszunützen, mußte gerade sie zu 4-Oxypyrazolcarbonestern und schließlich zu 4-Oxypyrazolen führen, die, wie oben erörtert wurde, zumal wegen ihrer Analogie zu den Dimrothschen Oxytriazolen, den zum Studium der Tautomerieverhältnisse gestellten Ansprüchen am ehesten gerecht zu werden versprachen.

---

[1]) O. Dimroth, B. **35**, 1029 (1902); ebenda 404 (1902); A. **335**, 1 (1904); **338**, 143 (1905); **364**, 183 (1909); **373**, 352 (1910); **377**, 127 (1910); **399**, 91 (1913); Th. Curtius u. G. Ehrhart, J. pr. **105**, 66 (1925); Th. Curtius u. W. Klavehn, J. **112**, 65 (1926); Th. Curtius u. B. Jeremias, J. **112**, 88 (1926); Th. Curtius u. W. Stoll, J. **112**, 117 (1926).

Digitized by Google

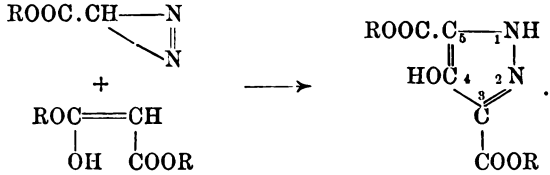
Der vorliegenden Arbeit[1]) lag daher folgender Gedankengang zugrunde:

Das Verhalten von *Diazoessigester* gegenüber *Malonester* und *substituierten Malonestern* sollte untersucht und präparativ ausgenützt werden. Weiterhin sollten an den aufgefundenen *4-Oxypyrazolen* die bekannten *titrimetrischen Methoden* zur Bestimmung von *Keto-Enolgleichgewichten* in Lösungen auf ihre Brauchbarkeit in diesem speziellen Fall geprüft werden und gegebenenfalls in Anwendung gelangen.

I. Darstellung der 4-Oxypyrazole.

Das Verhalten von Diazoessigester gegen Malonester.

Die Kondensationen von *Diazoessigester* mit *Malonester* konnte analog dem Reaktionsverlauf bei Phenylazid nach folgender Gleichung eintreten:



Als Kondensationsmittel kommen Natronlauge[2])[3]) oder Natriumäthylat[4]) in Betracht. Beim Diazoessigester bedingt die Anwesenheit alkalischer Kondensationsmittel von vornherein vorsichtigeres Arbeiten als bei den weniger empfindlichen Aziden, um sowohl Verseifung als auch Verharzen infolge anderweitiger Kondensationen[5]) hintanzuhalten. Als molare Mengen von *Malonsäurediäthylester* und *Diazoessigsäureäthylester* mit 2 Mol 2 n-Natronlauge 8 Stunden bei 0° verrührt wurden, lieferte das Reaktionsprodukt bei geeigneter Aufarbeitung erwartetermaßen den farblosen

[1]) Vgl. auch Diss. Hans Nüssel, Über die Tautomerie der 4-Oxypyrazole, Heidelberg 1927.

[2]) A. a. O.

[3]) Th. Curtius u. B. Jeremias, J. 112, 88 (1924).

[4]) A. a. O.

[5]) Th. Curtius, A. Darapski u. E. Müller, B. 41, 3163 (1908).

Digitized by Google

4-Oxypyrazol-3,5-dicarbonsäurediäthylester vom Schmelzp. 151°[1]), der mit Silbernitrat ein voluminöses Silbersalz, mit Eisenchlorid Violettfärbung gab. Durch Verseifen wurde aus ihm ein Körper vom Schmelzp. 204° erhalten, den L. Wolff als *4-Oxypyrazol-5-carbonsäure* erkannt hat. Bessere Ausbeuten lieferte die Kondensation mit Natriumäthylat.

Zu dem von O. Dimroth gefundenen *4-Oxypyrazol-3,5-dicarbonsäuredimethylester* gelangte man analog aus den entsprechenden *Methylestern*, jedoch in sehr geringer Ausbeute. Auf sehr elegante Weise erhält man den Ester, wenn man von den Äthylestern der Malonsäure und der Diazoessigsäure ausging und diese unter geringer Erwärmung mittels Natriummethylat kondensierte. Es entstand der Dimethylester, so daß also ein glatter Austausch der Äthyl- gegen die Methylgruppen statthatte.[2]) Um einigen Einblick zu bekommen, in welchem Stadium der Reaktion die Umesterung vor sich geht, wurde eine Probe des 4-Oxypyrazol-3,5-dicarbonsäurediäthylesters mit überschüssigem Natriummethylat 3 Stunden am Rückflußkühler erwärmt. Es trat ebenfalls Umesterung zum Methylester ein. Demnach ist es wohl denkbar, daß gleichzeitig Umesterung sowohl bei den Komponenten, als auch beim fertigen Kondensationsprodukt stattfindet. Der tatsächliche Verlauf ist durch die Umesterungsgeschwindigkeiten der Komponenten und die Kondensationsgeschwindigkeit gegeben.

Das Verhalten von Diazoessigester gegen monosubstituierte Malonester.

Die Kondensation von *Diazoessigester* mit *monosubstituierten Malonestern* konnte analog der von O. Dimroth[3]) bei Phenylazid mit Methylmalonsäureester aufgefundenen verlaufen. Es handelt sich hierbei — im Gegensatz zu den oben beschriebenen Kondensationen — um Reaktionen, bei denen eine Kohlenstoffbindung gesprengt, d. h. eine

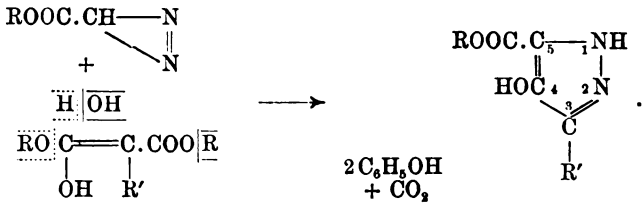
[1]) Anm. Sämtliche Schmelzpunkte verstehen sich ohne Korrektur.

[2]) Vgl. F. Adickes, B. 59, 2523 (1926). Umesterung des Natriummalonsäurediäthylesters bei Gegenwart von Methylalkohol.

[3]) O. Dimroth, B. 35, 1029 u. 404 (1902).

Digitized by Google

Carboxyalkylgruppe des Malonesters eliminiert wird. Es müßte neben Kohlendioxyd und Alkohol ein 3-Alkyl-4-oxypyrazol-5-carbonester entstehen.



Wiederholte Versuche mit *Methyl-*, *Äthyl-* und *Butylmalonsäurediäthylester* führten jedoch zu keinem Erfolg. Wurden die Versuche bei Zimmertemperatur durchgeführt, dann konnten aus den Reaktionsprodukten nur die Alkylmalonsäuren isoliert werden. Die leichte Verseifbarkeit der erwähnten Monoalkylmalonester[1]) gibt somit eine befriedigende Erklärung für das negative Ergebnis. In Übereinstimmung damit stehen die günstigen Befunde, die mit den schwer verseifbaren Benzyl- und Isoamylestern[2]) gemacht wurden. Beim *Phenylmalonester* tritt eine Kondensation wegen seiner weitgehenden Verseifung nur in untergeordnetem Maße ein.

Beim Verrühren von molaren Mengen Diazoessigester und *Benzylmalonester* mit Äthylat fällt nach einiger Zeit aus dem stark verharzten Gemisch direkt der *3-Benzyl-4-oxypyrazol-5-carbonester* in Form von Nädelchen vom Schmelzp. 169° aus, sofern weniger als molare, molare oder wenig überschüssige Mengen Äthylat benützt werden. Die Kondensation verläuft in guter Ausbeute sowohl bei 0°, als auch in siedendem Äther.

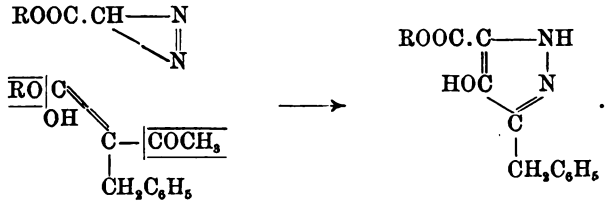
Durch Verseifen wurde die *3-Benzyl-4-oxypyrazol-5-carbonsäure* vom Schmelzp. 183,5° und daraus durch CO_2-Abspaltung das *3-Benzyl-4-oxypyrazol* vom Schmelzp. 157° dargestellt.

Es wurde versucht, den Benzylester auch auf einem anderen Weg darzustellen, nämlich durch Kondensation von Diazoessigester

[1]) Michael, J. pr. 72, 537 (1905).
[2]) Edv. Hjelt, B. 29, 1864 (1896).

Digitized by Google

mit *Benzylacetessigester*. Man konnte erwarten, daß Ringschluß nach folgendem Schema eintreten würde:



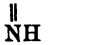
Der erhaltene Körper erwies sich aber nicht identisch mit dem Benzyl-oxypyrazolester. Er war stickstoffhaltig und gab ein Silbersalz, aber keine Enolreaktion. Schmelzp. 206°. Beim Verseifen mit 20 proc. Salzsäure entstand ein farbloser Körper vom Schmelzp. 219°, dessen Konstitution nicht zu ermitteln war.

In gleicher Weise gelingt die Kondensation von Diazoessigester mit *Isoamylmalonester*. Sie führte in sehr guter Ausbeute zum *3-Isoamyl-4-oxypyrazol-5-carbonester*, aus dem die 5-Carbonsäure und das substituierte Pyrazol selbst gewonnen wurden.

Bei all diesen Kondensationen ist zu beachten, daß sie in kleinen Mengen in genügender Ausbeute verlaufen, mit großen Mengen dagegen leicht verschmieren und schwer aufzuarbeiten sind. Im Gegensatz zur Kondensation von gewöhnlichem Malonester und den Dimrothschen Kondensationen wurden in den beiden letzten Fällen nicht die Natriumsalze, sondern direkt die freien Ester gewonnen, da das Äthylat auch wenn es in geringem Überschuß ursprünglich vorlag, zur Bildung des Pyrazol-enolats nicht ausreichte, weil andere alkaliverbrauchende Vorgänge bei den beiden Kondensationen statthaben.

Das Verhalten von Diazoessigester gegen Cyanessigester.

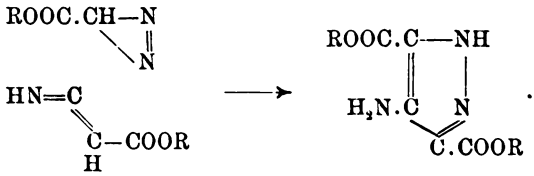
Weiterhin haben wir schließlich die präparative Möglichkeit der Kondensation von Diazoessigester mit der Atomgruppe



wahrgenommen und den aus Malonestern gewonnenen 4-Oxypyrazolen ein 4-Aminopyrazol an die Seite gestellt.

Digitized by Google

Kondensiert man *Diazoessigsäureäthylester* und *Cyanessigsäureäthylester* mit Äthylat, so erhält man in analoger Weise, wie O. Dimroth[1]) in der Triazolreihe zeigte, in sehr guter Ausbeute ein Aminopyrazol, und zwar *4-Aminopyrazol-3,5-dicarbonsäurediäthylester* vom Schmelzp. 144°.



Durch Verseifen entsteht die *4-Aminopyrazol-5-carbonsäure*[2]), daraus durch Erhitzen über den Schmelzpunkt ein verharztes Produkt, aus dem sich das *4-Aminopyrazol* als Pikrat isolieren läßt.[3])

Diester und Säure geben, ebenso wie es vom 4-Aminopyrazol bekannt ist, keine Isonitrilreaktion. Sie lassen sich diazotieren und kuppeln mit Naphtolen zu tiefroten Farbstoffen. Die Aminogruppe läßt sich nicht über die Diazoniumverbindung in die Hydroxylgruppe überführen. Das steht in Einklang mit den Erfahrungen am 4-Aminopyrazol.[4])

Versuchsteil.

4-Oxypyrazol-3,5-dicarbonsäurediäthylester.

Ein Gemisch von 11,4 g ($^1/_{10}$ Mol) Diazoessigsäureäthylester und 16 g ($^1/_{10}$ Mol) Malonsäurediäthylester wird innerhalb 2 Stunden unter Kühlung mit Kältemischung und unter lebhaftem Rühren zu 48 g Natriumäthylat (16 g Na und 350 ccm abs. Alkohol) tropfen gelassen. Bei guter Kühlung und Luftabschluß behält das Gemisch seine gelbe

[1]) O. Dimroth, A. **364**, 211 (1909).

[2]) L. Knorr, A. **279**, 228 (1890) hat bei der Reduktion von 4-Nitropyrazol-5-carbonsäure einen Körper vom Schmelzp. 212° erhalten, den er für die Aminosäure hält, ohne aber nähere Angaben zu machen.

[3]) L. Knorr, B. **37**, 3520 (1904).

[4]) L. Knorr, B. **28**, 715 (1895).

Digitized by Google

Farbe. Nach vierstündigem Rühren wird das Reaktionsprodukt mit 130 ccm Wasser versetzt und zur Entfernung von überschüssigem Diazoessigester, Malonester und Alkohol mit 400 ccm Äther ausgeschüttelt. Der alkalische Rückstand wird unter Kühlung tropfenweise mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, wobei die gelbe Flüssigkeit zu einem Krystallbrei erstarrt. Die Krystalle werden abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Der Körper ist schon sehr rein und kann aus Wasser oder Ligroin umkrystallisiert werden. Schmelzp. 151° (unkorr.). Ausbeute: 5,5 g, d. i. 25 Proc.

Der Ester ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton, schwerer in Wasser, Ligroin und Benzol. Er gibt Enolreaktion[1]) und mit Silbernitrat ein weißes Silbersalz. Beim Erhitzen über 137° tritt Umlagerung in lange, feine Nadeln und Sublimation ein.

0,1362 g Subst.: 0,2355 g CO_2, 0,0657 g H_2O. — 0,1404 g Subst.: 15,2 ccm N_2 (18°, 760 mm).

$C_9H_{12}O_5N_2$ (228)	Ber.	C 47,36	H 5,27	N 12,23
	Gef.	„ 47,16	„ 5,39	„ 12,44.

Silbersalz. Die Analysenwerte des aus verdünnter Salpetersäure umkrystallisierten Silbersalzes stimmen ungefähr für ein Silbersalz der Dicarbonsäure.

0,0337 g Subst.: beim Glühen 0,0251 g Ag. — 0,0766 g Subst.: beim Glühen 0,0608 g Ag.

$C_5O_5N_2Ag_4$ (599,6)	Ber. Ag 72,2	
	Gef. „ 74,5, 73,4.	

4-Oxypyrazol-5-carbonsäure.

3 g reinen Esters werden mit 30 ccm 20-proc. Salzsäure 10 Min. auf 100° erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich die Säure als weißer Körper ab. Schmelzp. 204°. Der Körper ist identisch mit der von L. Wolff[2]) beschriebenen Säure. Durch Erhitzen wurde daraus nach den Angaben des gleichen Autors 4-Oxypyrazol erhalten.

---

[1]) Die Enolreaktionen sämtlicher dargestellten 4-Oxypyrazole sind in Tab. I auf S. 303 zusammengestellt.

[2]) L. Wolff, a. a. O.

Digitized by Google

4-Oxypyrazol-3,5-dicarbonsäuredimethylester.

5,7 g ($^1/_{20}$ Mol) Diazoessigsäureäthylester und 8 g ($^1/_{20}$ Mol) Malonsäurediäthylester werden, wie beschrieben, aber bei 40°, mit 38 g Natriumethylat kondensiert. Dabei tritt Umesterung zum Methylester ein. Ausbeute 0,8 g, gleich 8 Proc.

Die Umesterung kann auch am fertigen Äthylester vorgenommen werden:

0,5 g Dicarbonsäureäthylester (Schmelzp. 151°) werden mit 11 g Natriummethylat 3 Stunden auf 70° erwärmt. Aus dem Reaktionsprodukt erhält man, wie oben, den Methylester. Schmelzp. 232°.

3-Benzyl-4-oxypyrazol-5-carbonsäureäthylester.

Ein Gemisch von 11,4 g ($^1/_{10}$ Mol) Diazoessigsäureäthylester und 24,6 g ($^1/_{10}$ Mol) Benzylmalonsäurediäthylester läßt man unter Kühlung auf 0° und Rühren innerhalb 2 Stunden zu 48 g Natriumäthylat tropfen. Das sich rasch dunkel färbende Gemisch wird über Nacht in einer Kältemischung stehen gelassen und erstarrt dabei größtenteils zu Nädelchen. Der gekühlte Krystallbrei wird *rasch* abgesaugt. Die stark verschmierten Krystalle werden mit etwas Tierkohle aus Wasser, dann aus Eisessig umkrystallisiert. Das mikroskopische Bild zeigt lange, rautenförmige Kryställchen. Schmelzp. 169° unter Blaufärbung. Der Ester ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton, schwer in Wasser, Eisessig und Ligroin. In kalter verdünnter Natronlauge geht der Körper langsam in Lösung und wird durch Säuren daraus wieder abgeschieden. Die wäßrige Lösung gibt Enolreaktion und mit $AgNO_3$ Silbersalz. Ausbeute: 4,0 g, d. i. 17 Proc.

20,095 mg Subst.: 46,690 mg CO_2, 10,515 mg H_2O. — 4,314 mg Subst.: 11,4 ccm N_2 (18°, 758 mm).

$C_{13}H_{14}O_3N_2$ (246)	Ber.	C 63,41	H 5,69	N 11,38
	Gef.	„ 63,37	„ 5,86	„ 11,56.

3-Benzyl-4-oxypyrazol-5-carbonsäure. 0,9 g Ester werden in 20 ccm 20-proc. Salzsäure gelöst und auf ein Drittel

Digitized by Google

des Volumens eingedampft. Beim Abkühlen fällt ein farbloser Körper aus, der, aus Wasser umkrystallisiert, bei 183,5° unter Aufschäumen schmilzt. Die Säure ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform, schwer löslich in Wasser und Benzol. Sie gibt Enolreaktion und Silbersalz. Ausbeute theoretisch.

0,1318 g Subst.: 0,2920 g CO_2, 0,0556 g H_2O. — 2,690 mg Subst.: 0,382 ccm N_2 (19°, 731 mm).

$C_{11}H_{10}O_3N_2$ (218)	Ber.	C 60,55	H 4,59	N 12,84
	Gef.	„ 60,40	„ 4,72	„ 12,96.

3-Benzyl-4-oxypyrazol.

0,5 g Benzylcarbonsäure werden im Ölbad auf 190° erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die erstarrte Schmelze wird aus Wasser mit Tierkohle umkrystallisiert. Man erhält bei 157° schmelzende farblose Nädelchen. Das Pyrazol ist in Chloroform, Benzol leicht, in Wasser schwer löslich. Die wäßrige Lösung gibt schwache Enolreaktion und Silbersalz. Ausbeute theoretisch.

0,1433 g Subst.: 0,3361 g CO_2, 0,0676 g H_2O. — 5,010 mg Subst.: 0,75 ccm N_2 (21°, 729 mm).

$C_{10}H_{10}ON_2$ (174)	Ber.	C 68,96	H 5,75	N 16,10
	Gef.	„ 69,10	„ 5,66	„ 16,76.

3-Isoamyl-4-oxypyrazol-5-carbonsäureäthylester.

Ein Gemisch von 5,7 g ($^1/_{20}$ Mol) Diazoessigsäureäthylester und 12,3 g ($^1/_{20}$ Mol) Isoamylmalonsäurediäthylester wird unter Umschütteln tropfenweise zu 7 g gut gekühltem Natriumäthylat gegeben. Das sich rasch dunkel färbende Gemisch wird im Eisschrank sich selbst überlassen. Über Nacht hat sich ein Brei von Nadeln gebildet, der abgesaugt und mit wenig absolutem Alkohol ausgewaschen wird. Aus Wasser mit etwas Tierkohle krystallisieren lange farblose Nadeln vom Schmelzp. 115°. Beim Ansäuern der Mutterlauge mit konz. Salzsäure fällt eine weitere Menge des Esters aus. Der Ester ist leicht löslich in Benzol, Chloroform, Aceton, schwer in Wasser und Äther. Die

Digitized by Google

wäßrige Lösung gibt Enolreaktion und Silbersalz. Ausbeute: 5,5 g, d. i. 42 Proc.

3,291 mg Subst.: 7,060 mg CO_2, 2,33 mg H_2O. — 1,050 mg Subst.: 0,123 ccm N_2 (21°, 732 mm).

$C_{11}H_{18}O_3N_2$ (226)	Ber.	C 58,41	H 7,96	N 12,34
	Gef.	„ 58,52	„ 7,96	„ 12,77.

3-Isoamyl-4-oxypyrazol-5-carbonsäure. 1 g Ester wird mit 15 ccm 20-proc. Salzsäure auf das halbe Volumen eingedampft. Nach dem Abkühlen fällt ein gelblicher Körper aus, der aus viel Wasser mit etwas Tierkohle rein weiß krystallisiert. Schmelzp. 186° unter Aufschäumen. Die Säure ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, schwerer in Wasser, Benzol, Chloroform. Sie gibt Enolreaktion und Silbersalz. Ausbeute theoretisch.

4,672 mg Subst.: 9,360 mg CO_2, 2,98 mg H_2O. — 2,550 mg Subst.: 0,314 ccm N_2 (20°, 734 mm).

$C_9H_{14}O_3N_2$ (198)	Ber.	C 54,54	H 7,07	N 14,14
	Gef.	„ 54,63	„ 7,14	„ 13,86.

3-Isoamyl-4-oxypyrazol.

1 g Säure wird im Ölbad bis zum Aufhören der Kohlendioxydentwicklung auf 190° erhitzt. Zurück bleibt ein dunkles Öl, das langsam fest wird. Die heiße, wäßrige Lösung scheidet beim Abkühlen eine ölige Suspension ab, die allmählich zu rötlichen Krystallen erstarrt. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus wenig heißem Wasser erhält man farblose Nadeln vom Schmelzp. 85°. Das Pyrazol ist leicht löslich in Alkohol, Wasser, Chloroform, Benzol, Aceton. Die wäßrige Lösung gibt Enolreaktion und Silbersalz.

5,060 mg Subst.: 11,540 mg CO_2, 4,14 mg H_2O. — 2,950 mg Subst.: 0,472 ccm N_2 (18,5, 729 mm).

$C_8H_{14}ON_2$ (154)	Ber.	C 62,34	H 9,09	N 18,18
	Gef.	„ 62,22	„ 9,16	„ 17,98.

3-Phenyl-4-oxypyrazol-5-carbonsäureäthylester.

Molare Mengen von Diazoessigsäureäthylester und Phenylmalonsäurediäthylester wurden in der Kälte mit Natriumäthylat kondensiert und wie beim Dicarbonester aufgearbeitet. Bei einer ganzen Reihe

Digitized by Google

von Kondensationen fiel nur im ersten kleinen Handversuch beim Ansäuern des ausgeätherten alkalischen Reaktionsproduktes eine geringe Menge des Esters aus (0,1 g). In allen anderen Fällen schieden sich reichliche Mengen von Phenylessigsäure ab. Der Ester läßt sich aus warmem Wasser umkrystallisieren. Er bildet Kryställchen vom Schmelzp. 162°. Beim Kochen scheint der Ester zu zerfallen. Er ist in Wasser und Äther leicht löslich, gibt Enolreaktion und Silbersalz.

5,184 mg Subst.: 11,750 mg CO_2, 2,38 mg H_2O. — 2,313 mg Subst.: 0,244 ccm N_2 (18°, 728 mm).

$C_{12}H_{13}O_3N_2$ (232)	Ber.	C 62,07	H 5,17	N 12,07
	Gef.	„ 62,25	„ 5,17	„ 11,61.

4-Aminopyrazol-3, 5-dicarbonsäurediäthylester.

Ein Gemisch von 15 g ($^1/_8$ Mol) Diazoessigsäureäthylester und 15 g ($^1/_8$ Mol) Cyanessigsäureäthylester wird unter Umschütteln und guter Kühlung zu 15 g Natriumäthylat getropft. Bei ungenügender Kühlung tritt Verharzung und Geruch nach Ammoniak auf. Das sich rasch dunkel färbende Gemisch wird im Eisschrank sich selbst überlassen. Über Nacht erstarrt die Masse zu einem Brei von Nädelchen, die abgesaugt und mit wenig absolutem Alkohol, dann mit Äther, ausgewaschen werden. Aus Wasser krystallisieren feine, weiße Nädelchen vom Schmelzp. 144°. Ausbeute 3,5 g, d. i. 12 Proc.

12,670 mg Subst.: 22,115 mg CO_2. 6,865 mg H_2O. — 2,25 mg Subst.: 0,382 ccm N_2 (20°, 731 mm).

$C_9H_{13}O_4N_3$ (227)	Ber.	C 47,58	H 5,73	N 18,50
	Gef.	„ 47,58	„ 6,03	„ 18,57.

Der Ester ist leicht löslich in Alkohol, Essigester, verdünnten Säuren, schwerer in Wasser, Alkalien, sehr schwer in Äther, Ligroin. Auf Lackmus wirkt er nicht. Silbernitrat verursacht einen flockigen, weißen Niederschlag. Mit Wasserdämpfen ist er nicht flüchtig, gibt auch keine Isonitrilreaktion. Dagegen läßt er sich *diazotieren.*

Eine Probe des Esters wird in salzsaurer Lösung diazotiert und mit einem Tropfen alkoholischer α-Naphtollösung versetzt. Nach einiger Zeit, schneller bei gelindem Erwärmen, tritt Rotfärbung und Abscheidung eines roten Niederschlags ein. Der Farbstoff löst sich in Wasser,

Digitized by Google

Natronlauge und läßt sich aus Eisessig umkrystallisieren. Er zersetzt sich bei 210°.

4-Aminopyrazol-5-carbonsäure.

1 g Ester wird mit 10 ccm 10-proc. Salzsäure eine Stunde auf 70° erwärmt, dann weitere 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit einer konz. Lösung von Natriumacetat abgestumpft. Nach einiger Zeit fällt ein farbloser Körper aus. Glänzende Schüppchen, die bei 212,5° unter Aufschäumen schmelzen. Ausbeute theoretisch. Die Säure bläut Lackmus, ist leicht löslich in Alkohol, schwer in Wasser, Äther, Ligroin. Sie bildet ein gallertartiges Silbersalz und ein schwer lösliches, grünes Kupfersalz. Sie kann ebenfalls diazotiert und mit α-Naphtol gekuppelt werden. Der Farbstoff ist dunkelrot und läßt sich aus Eisessig umkrystallisieren.

4,680 mg Subst.: 6,465 mg CO_2, 1,76 mg H_2O.

$C_4H_5O_2N_3$ (127)	Ber.	C 37,80	H 3,94
	Gef.	„ 37,69	„ 4,19.

4-Aminopyrazol. Eine Probe der Aminosäure wird rasch auf 220° erhitzt und spaltet dabei unter Verharzung Kohlendioxyd ab. Der verschmierte, erkaltete Rückstand wird in Alkohol gelöst, mit alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt und im Vakuum eingeengt. Es fällt das *Pikrat* des 4-Aminopyrazols aus, das aus Alkohol in grünlich-gelben Nädelchen vom Schmelzp. 195—196° krystallisiert.[1])

II. Tautomerieverhältnisse.

Die Oxypyrazole sind *tautomere* Verbindungen, d. h. sie bilden zwei Reihen von Derivaten, die sich von den eingangs angegebenen Grundformeln I, II, III bzw. Ia, IIa, IIIa ableiten. Wie ferner schon erwähnt, ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß Oxypyrazole, vor allem unter dem Einfluß geeigneter Substituenten, in *Lösung* als ein desmotropes Gemisch ihrer tautomeren Formen vorliegen und

[1]) L. Knorr, B. 37, 3520 (1904).

Digitized by Google

damit dem engeren Begriff „desmotroper Substanzen“ eingeordnet werden könnten.[1]) Ein Entscheid kann erst durch genauere Untersuchungen herbeigeführt werden.

Hierbei sind einige grundsätzliche Gesichtspunkte zu wahren. Wir verweisen auf die Untersuchungen von O. Dimroth[2]) und K. H. Meyer.[3])

Zur Verfügung standen die im präparativen Teil beschriebenen 4-Oxypyrazole.

Von Wislicenus[4]) ist eine quantitative Ausnutzung der *Eisenchloridreaktion* versucht worden.

Durch colorimetrische Vergleichsmessungen *eines* Körpers ließen sich, da der Farbton stets gleich war, brauchbare Vergleichswerte für die verschiedenen Gleichgewichte in verschiedenen Lösungsmitteln bestimmen. Für *verschiedene* Verbindungen in *einem* Lösungsmittel sind quantitative Messungen nicht durchführbar, solange ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen der *Enolkonzentration* der Lösungen und dem häufig verschiedenen *Farbton* der Enolreaktion nicht bekannt ist. Immerhin kann man aus der *Intensität und dem Farbton* einige Rückschlüsse auf die Konzentration der Enolform ziehen.

Allgemein konnte beobachtet werden, daß die Intensität der Färbungen in der Reihe

Pyrazol—Ester—Säure

steigt, und zwar in einem Abstand vom Pyrazol zum Ester, der wesentlich größer ist als der vom Ester zur Säure.

Auch eine Abhängigkeit vom Lösungsmittel ließ sich roh feststellen (Tabelle I). Die Enolreaktion ist am intensivsten in Wasser und wird schwächer in der Reihe Äthylalkohol–Methylalkohol–Aceton–Äther–Chloroform–Benzol.

---

[1]) Bei Gebrauch der Begriffe *Tautomerie* und *Desmotropie* werden die von K. H. Meyer [A. 398, 49 (1913)] präzisierten Definitionen zugrunde gelegt.

Tautomerie: *Eine* Verbindung liefert *mehrere* Reihen von Derivaten, die sich auf eine *mehrdeutige* Grundformel zurückführen lassen.

Desmotropie: Die beiden Formen sind isoliert oder nebeneinander nachweisbar (Allelotropie). Da ein grundlegender Unterschied zwischen Desmotropie und Allelotropie nicht besteht, wird vom Gebrauch des letzteren Ausdrucks abgesehen.

[2]) O. Dimroth, A. 338, 143 (1905).

[3]) K. H. Meyer, B. 45. 2843 (1912); derselbe, B. 47, 826 (1914).

[4]) Wislicenus, A. 291, 178 (1896).

Digitized by Google

(Eine Ausnahme scheint 3-Isoamyl-4-oxypyrazol zu machen.) Diese Reihenfolge — Abnahme der Enolreaktion mit fallender Dissoziationskonstante — steht im Gegensatz zu der von Wislicenus für Formylphenylessigester gefundenen und von anderen Forschern an weiteren aliphatischen Tautomeren bestätigten, sie deckt sich aber mit der von O. Dimroth für die Oxytriazolcarbonester festgestellten. Bei allen untersuchten Körpern war ferner ein Schwächerwerden der Enolreaktion beim Erwärmen festzustellen[1]), gelegentlich auch ein sofortiges Verschwinden durch eine geringe weitere Zugabe von Eisenchlorid.

Diese an sich rohen Befunde, die mit Substanz und Lösungsmittel wechselnde Intensität der Enolreaktion, lassen dennoch auf Gleichgewichte, und zwar wechselnde Gleichgewichte in Lösungen schließen.

O. Dimroth hat bei seinen klassischen Untersuchungen über die Umwandlungsgeschwindigkeiten die *Jodid–Jodatmethode* von Gröger[2]) benutzt, um den Enolgehalt zu bestimmen.

Die untersuchten *4-Oxypyrazole* haben, im Gegensatz zu den Dimrothschen Oxytriazolen, nur schwach saure Eigenschaften und röten Lackmus nur wenig. Daher trat allgemein nur schwache oder keine Jodabscheidung[3]) ein. Nur die Carbonsäuren schieden sofort stark Jod ab, was zunächst als Reaktion der Carboxylgruppe gedeutet werden mußte. Ob dabei auch das Enol beteiligt war, konnte erst ein quantitativer Versuch zeigen.

Nach O. Dimroth[4]) bedarf es zur quantitativen Abscheidung des Jodes einer Zeit von 5 Minuten, in verdünnten Lösungen 15—20 Minuten. Eine Versuchsreihe mit der *4-Oxypyrazol-5-carbonsäure* ergab aber, daß hier die Abscheidung sofort eintrat und im Laufe der Zeit sogar nicht unwesentlich Jod verbraucht wurde (Tabelle II). Der Maximalwert war nach 10 Sekunden erreicht und ent-

[1]) K. H. Meyer, A. **380**, 212 (1911).
[2]) Z. Ang. **3**, 353, 385 (1890).
[3]) $6\,ROH + 5\,KJ + KJO_3 = 6\,ROK + 3\,H_2O + 6\,J$.
[4]) O. Dimroth, A. **335**, 1 (1904).

Digitized by Google

sprach einem Säuregehalt von 126,5 Proc. bei 22,5°. Nach Abzug von 100 Proc. auf Kosten der Carboxylgruppe verbliebe demnach ein Enolgehalt von 26,5 Proc. Zu allgemein brauchbaren Messungen war die Methode somit nicht geeignet.

Die meist benutzte Methode zur Bestimmung Keto-Enol-desmotroper ist *die Bromtitrationsmethode* von K. H. Meyer.[1])

Eine wäßrige Lösung des *4-Oxypyrazol-3,5-dicarbonsäurediäthylesters* wurde tropfenweise mit einer ungefähr $^n/_{10}$ alkoholischen Bromlösung versetzt. Jeder zugegebene Tropfen Brom wurde *sofort* entfärbt. Nach einiger Zeit blieb die Farbe des Broms bestehen. Beim Stehen verschwand allmählich die Färbung, die Lösung konnte neuerdings Brom aufnehmen. Dieser Versuch wurde mit dem gleichen Resultat an allen Oxypyrazolen durchgeführt. Auch die alkoholischen Lösungen nahmen Brom auf, wenn auch in sehr viel geringerem Maße. Noch durchsichtiger verlief folgender Versuch:

Eine wäßrige Lösung des Dicarbonesters wurde mit einem Tropfen Eisenchloridlösung versetzt und dann Brom zugegeben. Mit jedem Tropfen Brom wurde die Enolreaktion schwächer, bis sie ganz verschwand. Ließ man die durch einen geringen Überschuß von Brom schwach gelblich gefärbte Lösung stehen, so trat nach einiger Zeit wieder schwache Enolreaktion auf. Es wurde erneut Brom zugegeben bis zur Entfärbung; nach 12 Stunden war nochmals spurenweise Enolreaktion eingetreten.

Es handelt sich hier um denselben Vorgang, wie er beim Acetessigester häufig demonstriert wird. Aus den Versuchen läßt sich schließen, daß in Lösung ein Gleichgewicht besteht. Ob die Bromaddition quantitativ verlief, war aus diesen Versuchen nicht ersichtlich.

Bei der *quantitativen* Anwendung der Methode ist zu beachten, daß sowohl das Brom selbst, wie der entstehende Bromwasserstoff leicht störende Einflüsse auf das Gleichgewicht ausüben können. Wesentlich ist aber vor allem, daß wir keine Erfahrung darüber besitzen, ob das Brom in dieser Verdünnung den Pyrazolring nicht noch an einer anderen Stelle angreifen kann. Manche unserer Beobachtungen scheinen dafür zu sprechen.

Eine Lösung des Dicarbonsäurediäthylesters in 96-proc.

---

[1]) A. 380, 212 (1911).

Digitized by Google

Alkohol wurde bei Zimmertemperatur mit $^n/_{10}$ alkoholischer Bromlösung nach der *indirekten Methode* von K. H. Meyer titriert. Die Bromaddition hielt sich in sehr niederen Grenzen und entsprach bei 22° ungefähr einem Enolgehalt von 3,5 Proc. Ein unwesentliches Schwanken der gefundenen Werte ließ eine starke Abhängigkeit des Bromverbrauchs von der Temperatur erkennen, in dem Sinne, daß mit steigender Temperatur die Bromaddition geringer wurde. Genauen Aufschluß gibt die Tabelle III im praktischen Teil. Die schwache Bromaddition könnte ihren Grund darin haben, daß die Anlagerung sehr langsam erfolgt. Dem widerspricht aber die gute Übereinstimmung der Werte. Dann aber mußte nur wenig Enol vorliegen. Tatsächlich gab die vorgelegte Lösung mit Eisenchlorid nur eine schwache Rotbraunfärbung. Eine unvollkommene Einstellung des Gleichgewichts ist nicht anzunehmen, da auch die zu verschiedenen Zeiten vorgenommenen Messungen übereinstimmten. Solche Einstellungen pflegen oft außerordentlich schnell zu gehen. Bei den Oxytriazolen verlaufen die Umlagerungen ungewöhnlich langsam, weil damit zugleich eine vollständige Umgruppierung des ganzen Moleküls im Sinne

Enolform ⇌ *Diazoform*

verbunden ist. Bei Keto-Enoldesmotropen ist dagegen nur ein sicher rascher verlaufender Platzwechsel eines Wasserstoffatoms nötig.

Eine wäßrige Lösung des Dicarbonesters ergab nun einen sehr hohen Enolgehalt. Es wurde versucht, eine Reihe von Titrationen, mit und ohne Indicator, nach der direkten Methode auszuführen, wobei die Bromlösung nach jedem Versuch eingestellt wurde. Die Werte schwankten außerordentlich — zwischen 80 und 160 Proc. — und waren damit ganz unbrauchbar. Hier spielt die Veränderlichkeit der Bromlösung und zweifellos auch der Zusatz von Eisenchlorid eine große Rolle. Bei den kleinen Einwagen wirkten sich überdies geringe Fehler stark aus.

Die indirekte Methode dagegen ergab gut übereinstimmende Werte von 91,7 Proc. Enol bei 23°.

Digitized by Google

Nach diesen Ergebnissen würde der Dicarbonester in Alkohol vorwiegend als Keton, in Wasser vorwiegend als Enol vorliegen. Das würde nach O. Dimroth[1]) einer größeren Löslichkeit des Enols gegenüber dem Keton in Wasser und einer kleineren in Alkohol entsprechen. Für die Ketoform würde das Umgekehrte gelten. Aus der Intensität der Enolreaktion war schon eingangs geschlossen worden, daß die Enolform in Wasser stärker bevorzugt scheint wie in Alkohol. Daß trotz des geringen Unterschiedes der Intensität der Enolreaktion ein so großer prozentualer Unterschied besteht, ist sehr gut denkbar, wenn man die Empfindlichkeit der Enolreaktion berücksichtigt. Jedenfalls dürfen die übereinstimmenden Titrationsergebnisse im Einklang mit den Enolreaktionen für den Dicarbonester als neues Beweisstück für ein Gleichgewicht von Keto-Enol-desmotropen in Lösung gewertet werden.

Die folgenden Titrationen wurden aus den oben angegebenen Gründen nur nach der indirekten Methode durchgeführt. Überraschend war das Resultat, das für die *4-Oxypyrazol-5-carbonsäure* gewonnen wurde. Die Bromaddition entsprach bei 0° einem Enolgehalt von 226 Proc.; sie nahm gleichfalls mit steigender Temperatur ab (Tab. V). Die angewandte Lösung gab mit Eisenchlorid intensive Violettfärbung. Für die Temperatur von 22,5°, bei der nach Gröger 26,5 Proc. (126,5 Proc.) gefunden wurden, ergibt die Bromtitration etwa 195 Proc. Enol, einen Wert, der ebenfalls keine einfache Erklärung findet. Vielleicht läßt sich der übermäßige Bromverbrauch mit der Bildung eines Perbromides erklären, das nur bei tiefen Temperaturen beständig ist.

Eine Addition von Brom an die Doppelbindung $-\overset{3}{C}H=\overset{2}{N}-$ ist nicht anzunehmen, denn nach eingehenden Untersuchungen von K. H. Meyer[2]) addiert selbst die Gruppe —CH=CH— bei Einwirkung von $^n/_{10}$ alkoholischer Bromlösung kein Brom. Dazu ist erst die aktivierte Doppelbindung —COH=CH— imstande.

Ähnlich abnorme Werte wurden beim *3-Benzyl-4-oxy-pyrazol* gefunden. Bei 0° ergaben sich auch Werte von weit über 100 Proc. Enol. Die Temperaturabhängigkeit war ebenfalls ganz ausgeprägt, selbst wenn die unsicheren

[1]) O. Dimroth, a. a. O.
[2]) K. H. Meyer, A. 398, 66 (1913).

Digitized by Google

Werte über 40 Proc. nicht berücksichtigt werden (Tab. IV). Es ist möglich, daß auch hier labile Bromadditionsprodukte entstehen.

Der Versuch, die Bromtitration auf das *4-Oxypyrazol* selbst anzuwenden, ergab schließlich unter den gewöhnlichen Bedingungen ein vollständiges Versagen der Methode. Eine eingefrorene Lösung — Enolreaktion rotbraun — lieferte sofort nach dem Auftauen Anfangswerte von ungefähr 27 Proc. Enol, die aber rasch bis auf 3 Proc. sanken. Nach den Angaben von Dieckmann[1]) empfiehlt es sich, die Jodabscheidung bei 30—35° vorzunehmen. Eine eigene Versuchsreihe erwies nun, daß hier bei 30° bereits Jod verbraucht wurde. Wurde die Jodabscheidung bei 23° vorgenommen, dann stiegen die Enolwerte um das mehrfache; das Maximum wurde nach 10 Minuten erreicht.

Diese Resultate zeigen, daß die Bromtitration bei 4-Oxypyrazol, wenn überhaupt, nur unter Einhaltung ganz bestimmter Bedingungen durchführbar ist. Wahrscheinlich wird die Titration anderer Oxypyrazole auch nur bei ganz spezieller Arbeitsweise möglich sein, Untersuchungen, die außerhalb des Rahmens dieser Arbeit liegen.

Die Methode von Hieber[2]) beruht darauf, daß Enole mit Kupferacetat Kupfersalze geben, die, wie Werner, Hantzsch und Dilthey gezeigt haben, als innere Komplexe aufzufassen sind. Das hat zur Folge, daß sie durch andere Löslichkeitsverhältnisse wie das Kupferacetat, nämlich durch Unlöslichkeit in Wasser und Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln gekennzeichnet sind. Auf diese Verhältnisse hat Hieber eine allerdings nicht ohne Widerspruch gebliebene Enolbestimmungsmethode aufgebaut.[3])

Zur Einübung der Methode wurde eine Bestimmung von Acetessigester in absolutem Alkohol durchgeführt und 12,25 Proc. Enol festgestellt.[4])

Die Untersuchung der Oxypyrazole wurde in 96-proc. Alkohol, zum Teil auch in Wasser durchgeführt. Alle Oxypyrazole gaben bei Zusatz von alkoholisch-chloroformischer Kupferacetatlösung die tief-

---

[1]) Dieckmann, B. 50, 1382 (1917).

[2]) Hieber, B. 54, 902 (1921).

[3]) Vgl. Dieckmann, B. 54, 2251 (1921).

[4]) Hieber fand nach seiner Methode für Acetessigester 12,49 Proc. und 12,23 Proc. Enol. Der durch die Bromtitration ermittelte Wert beträgt 12,41 Proc.

Digitized by Google

grünen Färbungen der Enolkomplexe, die aber nicht alle die zur Durchführung der Methode nötigen Eigenschaften zeigten. Im einzelnen ergaben sich folgende Resultate:

Eine wäßrige und eine alkoholische Lösung von *Dicarbonsäurediäthylester* wurde mit Kupferacetatlösung versetzt. Die Lösung färbte sich grün, ließ sich aber mit Chloroform nicht ausschütteln. Die Chloroformschicht war vollkommen farblos. Der schwefelsaure Extrakt verursachte mit Jodkalium und Stärke nur eine minimale Bläuung durch Jodstärke, die nach Zugabe von 0,016 ccm $^{n}/_{10}$-Thiosulfat verschwand (0,18 Proc. Enol). Bei längerem Stehen trat neuerdings Jodabscheidung ein. Dieses Resultat steht in vollständigem Widerspruch mit dem durch die Bromtitration gefundenen und ist durch andere Löslichkeitsverhältnisse des Enolkomplexes zu erklären. Es wurde nun versucht, das Kupferenolsalz mit anderen organischen Lösungsmitteln auszuschütteln, jedoch ohne Erfolg.[1])

Die Resultate bei den übrigen Oxypyrazolen schienen in *drei* Gruppen zu zerfallen. Bei der *ersten* ist das Kupferenolsalz in Chloroform vollständig unlöslich. So verhielten sich außer dem eben besprochenen Dicarbonsäureäthylester das *4-Oxypyrazol* und *die drei Carbonsäuren.*

Bei der *zweiten* Gruppe schien das Kupferenolsalz teilweise von Chloroform aufgenommen worden zu sein. In dem schwefelsauren Extrakt wurde aus Jodkalium andauernd Jod abgeschieden, bis zur vollständigen Oxydation des zugesetzten Jodkaliums. In diese Gruppe gehören der *Dicarbonsäuredimethylester*, das *Isoamyl-* und das *Benzyl-oxypyrazol.*

Es war verwunderlich, daß sich die Dicarbonsäurediäthylester und -dimethylester so verschieden verhalten sollten. Eine aus diesem Grund durchgeführte Bestimmung des Kupfers in einer durchgängig titrierten Lösung ergab jedoch nur eine Spur Kupfer (entsprechend 0,3 Proc. Enol). Demnach war die zweite Gruppe trotz der Färbung des Chloroforms der ersten vollständig gleichzusetzen, sie unterschied sich nur durch die rascher und stärker einsetzende Oxydation des Jodwasserstoffs. Im übrigen ist aus diesen Resultaten auch zu ersehen, daß die jodometrische Kupferbestimmung keineswegs uneingeschränkt verwendbar ist.[2])

[1]) Kupferenolat wie Kupferacetat lösen sich nur in Wasser und Amylbenzoat, beide sind in Chloroform, Äther, Benzin, Benzol, Amylalkohol, Tetrachlorkohlenstoff, o-Kohlensäureester, Amyläther, Pentachloräthan unlöslich.

[2]) Moser, Z. f. anal. Chem. **43**, 597 (1904).

Digitized by Google

Die *dritte* Gruppe, den *Benzyl-* und den *Isoamyl-oxypyrazolcarbonester* umfassend, verhielt sich wesentlich anders. Hier trat scharfe Trennung in eine blaue wäßrige und eine grüne Chloroform-Schicht ein. Dreimaliges Ausschütteln mit Chloroform genügte, um das Kupferenolsalz vollständig herauszunehmen.

Die Titration ergab genügend übereinstimmende Werte, nämlich:

für Benzylcarbonester 93,8 Proc., 96,3 Proc.,
„ Isoamylcarbonester 60,0 „ 56,4 „

Mit diesen Resultaten fanden die Untersuchungen über die dargestellten 4-Oxypyrazole ihren Abschluß. Ihre Auswertung ergab in erster Linie einige allgemeine Gesichtspunkte:

Die 4-Oxypyrazole, und zwar insbesondere ihre mit exakten Methoden erfaßbaren Carbonester sind nicht allein tautomere Verbindungen, sondern sie bilden in Lösungen Gleichgewichte ihrer tautomeren Formen, also Gemische Keto-Enol-Desmotroper.

Die angewandten Methoden haben vielfach versagt und ihre Brauchbarkeit ist stark von der Natur des Pyrazolderivats abhängig.

Bemerkenswert ist, daß der Dicarbonester und ebenso die nach Hieber bestimmten beiden Carbonester diejenigen von den dargestellten Oxypyrazolen sind, die in vollständiger Analogie zu den von O. Dimroth untersuchten Triazolen stehen.

In welcher Form die *festen Oxypyrazole* vorliegen, ist nicht zu entscheiden.

Beobachtungen für die Existenz zweier fester Desmotroper wurden während der präparativen Arbeit nur andeutungsweise gemacht, z. B. wurde beim Dicarbonsäureäthylester beobachtet, daß der aus Wasser in Blättchen krystallisierende Ester sich von 137° an langsam in feine Nadeln umwandelt, die bei 151° schmelzen. Eine rasch abgekühlte Schmelze des Esters gab erst nach einigen Sekunden Enolreaktion. Die Annahme, daß es sich über 137° um das Keton, unter 137° um das Enol handelt, hat somit einiges für sich, ohne aber eine weitere Stütze zu finden.

Digitized by Google

Tabelle I. *Eisenchloridreaktion.*

	Wasser	absoluter Alkohol	Methyl-alkohol	Aceton	absoluter Äther	Chloroform	Benzol
4-Oxypyrazol-dicarbonsäure-diäthylester	rotviolett	violett	schwach viol.	violett	rotviolett	rotviolett	schwach viol.
4-Oxypyrazol-carbonsäure	tiefviolett	violett	violett	violett	rotbraun	—	—
4-Oxypyrazol . . .	stahlblau	rot	braun	rot	rot	schwach viol.	rot
Benzylester . . .	oliv	blau	blau	blau	braunoliv	oliv	schwach braun
Benzylsäure . . .	blau	tiefblau	blauviolett	blauviolett	schwach grün	schwach viol.	braun
Benzylpyrazol . .	oliv	braun	schwach oliv	braunrot	braun	schwach braun	rot
Isoamylester . . .	blau	blau	blau	blau	rotbraun	rotbraun	braun
Isoamylsäure . . .	tiefblau	tiefblau	blauviolett	blauviolett	oliv	schwach viol.	schwach viol.
Isoamylpyrazol . .	oliv	braun	braun	rot	rot	tiefrot	tiefrot
Phenylester . . .	blau	blau	—	blau	blaugrün	—	—
Allgemein	stark		schwächer			schwach	sehr schwach

Digitized by Google

Versuchsteil.

Die Enolreaktion.

Gleiche Mengen der im präparativen Teil dargestellten 4-Oxypyrazole werden in je 5 ccm der verschiedenen Lösungsmittel gelöst und mit je einem Tropfen Eisenchloridlösung versetzt. Für die wäßrigen Lösungen wird wäßrige Eisenchloridlösung verwendet, für alle anderen Lösungsmittel eine absolut ätherische Eisenchloridlösung. Sämtliche Enolfärbungen werden beim Erwärmen schwächer und verschwinden beim längeren Erhitzen. Näheres siehe auf Tab. I S. 303.

Titrationen nach der Jodid–Jodatmethode von Gröger.

Gleiche Mengen einiger Oxypyrazole werden in 5 ccm Alkohol oder Wasser gelöst und mit 1 ccm Jodid–Jodatlösung versetzt. Die Jodid–Jodatlösung besteht zu gleichen Teilen aus JK: 32 g in 1000 ccm und JO_3K: 5 g in 1000 ccm Wasser.

Bei der 4-Oxypyrazol-5-carbonsäure, der 3-Isoamyl- und der 3-Benzyl-4-oxypyrazolcarbonsäure tritt sofort starke Jodabscheidung ein. In allen anderen Fällen ist spurenweise Jodabscheidung frühestens nach einigen Minuten zu beobachten.

4-Oxypyrazol-5-carbonsäure. 0,0996 g Säure werden in 50 ccm Wasser gelöst. Es werden je 5 ccm Lösung vorgelegt und mit 5 ccm Jodid–Jodatlösung versetzt. Das ausgeschiedene Jod wird zu verschiedenen Zeiten mit $^n/_{10}$-Thiosulfat und Stärke titriert.

0,00996 g Säure entsprechen 0,01935 g Thiosulfat.

Tabelle II.

$t = 22{,}5^0$.

Zeit	g Thiosulfat	Proc. Enol
10″	0,02450	126,5
5′	0,02340	120,9
10′	0,02220	111,5
20′	0,02000	100,5
30′	0,01800	93,5
40′	0,01625	84,3
100′	0,00930	48,1
120′	0,00834	43,1

Digitized by Google

Bromtitrationen nach K. H. Meyer.

4-Oxypyrazol-3,5-dicarbonsäurediäthylester.

a) *In Alkohol.* Eine Lösung des Esters in 96-proc. Alkohol wird rasch mit ungefähr $^n/_{10}$ alkoholischer Bromlösung versetzt, bis die Bromfarbe bestehen bleibt. Zur Entfernung von überschüssigem Brom werden rasch einige Tropfen 10-proc. alkoholischer β-Naphtollösung zugegeben, dann 5 ccm 5-proc. wäßriger Jodkaliumlösung. Diese Operation ist in einer halben Minute auszuführen. Das Gemisch wird im Thermostaten 10 Minuten auf 35° erwärmt. Die Titration des ausgeschiedenen Jods wird mit $^n/_{10}$-Thiosulfat und Stärkezusatz mit einer Mikrobürette durchgeführt.

0,3994 g Ester wurden in 100 ccm Alkohol gelöst.
Vorgelegt wurden je 10 ccm Lösung.
100 Proc. Enol entsprechen 0,0870 g Thiosulfat.

Tabelle III.

t^0	g Thiosulfat	Proc. Enol
22,0	0,002885	3,31
22,0	0,003050	3,51
22,4	0,002434	2,77
22,8	0,002137	2,46
23,0	0,002063	2,37

b) *In Wasser.*

0,0504 g Ester wurden in 50 ccm Wasser gelöst.
Vorgelegt wurden je 5 ccm Lösung.
100 Proc. Enol entsprechen 0,01095 g Thiosulfat.

t^0	g Thiosulfat	Proc. Enol
23,0	0,1003	91,5
23,0	0,1005	91,7

3-Benzyl-4-oxypyrazol.

Die Titrationen wurden genau wie die am Dicarbonester ausgeführt. Die Werte in der folgenden Tabelle sind nach steigender Temperatur geordnet und bringen die ausgeprägte Temperaturabhängigkeit zum Ausdruck.

Digitized by Google

Tabelle IV.

t^0	g Thiosulfat verbraucht	g Thiosulfat berechnet	Proc. Enol
0	0,02285	0,01470	155,1
2	0,02076		141,2
19,5	0,01292		89,9
20	0,01193		83,5
21,5	0,01055		73,2
22	0,01044		72,6
22	0,01012		68,8
22,5	0,01042		70,6
24	0,00973		67,7
25	0,00853		59,2
25	0,00837		58,1
35	0,00643		43,8
37	0,00564		38,4
39	0,00332		22,9
60	0,00287		12,7
90	0,00113	0,01470	7,7

4-Oxypyrazol-5-carbonsäure.

0,0514 g Säure wurden in 50 ccm Wasser gelöst.
Vorgelegt wurden je 5 ccm Lösung.
100 Proc. Enol entsprechen 0,01990 g Thiosulfat.

Tabelle V.

t^0	g Thiosulfat	Proc. Enol
0	0,0450	226
3	0,0422	211
5	0,0412	207
10	0,0403	203
24	0,0387	194
30	0,0365	183

Titrationen nach der Hieberschen Methode.

3-Benzyl-4-oxypyrazol-5-carbonsäureäthylester.

Der Ester wurde rasch in 20 ccm 96-proc. Alkohol gelöst, 5 ccm alkoholisch-chloroformische Kupferacetatlösung zugegeben und die nun grüne Lösung in 100 ccm Wasser gegossen. Die grüne Chloroform-

Digitized by Google

schicht wurde im Scheidetrichter von der wäßrigen blauen Schicht getrennt und mit 20 ccm verdünnter Schwefelsäure durchgeschüttelt. Die schwefelsaure Lösung wurde dann vom Chloroform befreit, mit Jodkalium versetzt und das ausgeschiedene Jod nach 2 Minuten mit $^n/_{10}$-Thiosulfat und Stärke titriert.

1. 0,1017 g Ester verbrauchen 0,0438 g Thiosulfat,
2. 0,0798 g „ „ 0,0334 g „

Zu 1. Für 100 Proc. Enol berechnen sich 0,0454 g Thiosulfat, daher gef. 96,3 Proc. Enol.

Zu 2. Für 100 Proc. Enol berechnen sich 0,0356 g Thiosulfat, daher gef. 93,8 Proc.

3-Isoamyl-4-oxypyrazol-5-carbonsäureäthylester.

1. 0,0313 g Ester verbrauchen 0,00849 g Thiosulfat.
2. 0,0110 g „ „ 0,00318 g „

Zu 1. Für 100 Proc. Enol berechnen sich 0,001506 g Thiosulfat, gef. 56,4 Proc. Enol.

Zu 2. Für 100 Proc. Enol berechnen sich 0,00529 g Thiosulfat, gef. 60,0 Proc. Enol.

Berichtigung zu der Mitteilung von K. Hess und G. Schultze: „Weitere Mitteilungen über das kryoskopische Verhalten von Celluloseacetaten“[1]);

von *K. Hess.*

[Eingelaufen am 12. Juli 1927.]

In dem Kapitel a) über die Variabilität der Löslichkeit amorpher Triacetylcellulose ist in der Tabelle auf Seite 91 der Drehwert des löslichen Anteils von Vers. Nr. 1 mit $[\alpha]_D^{18} = -14{,}7^0$ angegeben. Diese Angabe beruht auf einem Druckfehler, den wir bei der Korrektur übersehen haben. Der beobachtete Drehwert war $[\alpha]_D^{18} = -19{,}7^0$ (genaue Angabe: $[\alpha]_D^{18} = (0{,}44 \times 100) : (2 \times 1{,}1144) = -19{,}74^0$; Fehlergrenze $\pm$ 0,3°).

Bei dieser Gelegenheit sei ferner mitgeteilt, daß der Drehwert des unlöslichen Anteiles von Vers. Nr. 1 in der ersten Tabelle auf Seite 92 unserer Abhandlung ($[\alpha]_D^{18} = -17{,}6$) und die Drehwerte des

[1]) K. Hess u. G. Schultze, A. 455, 81 (1927).

Digitized by Google

löslichen und unlöslichen Anteiles von Vers. Nr. 1 in der zweiten Tabelle auf Seite 92 ($[\alpha]_D^{18} = -16{,}8^0$ und $[\alpha]_D^{18} = -17{,}5^0$) zu niedrig sind. Die Wiederholung der Drehwerte der früheren Präparate hat folgendes ergeben:

statt $[\alpha]_D^{18} = -17{,}6^0$ $[\alpha]_D^{20} = (0{,}435 \times 100) : (2 \times 1{,}0008) = -21{,}75^0$

„ $[\alpha]_D^{18} = -16{,}8^0$ $[\alpha]_D^{19} = (0{,}49 \times 100) : (2 \times 1{,}1576) = -21{,}17^0$

„ $[\alpha]_D^{18} = -17{,}5^0$ $[\alpha]_D^{19} = (0{,}43 \times 100) : (2 \times 1{,}0532) = -20{,}48^0$.

Die Ursache für die früheren niederen Werte läßt sich nicht mehr genau feststellen. Sie sind vielleicht auf eine mangelhafte Trocknung der Präparate zurückzuführen.

Durch die Neubestimmung der Drehwerte ist die polarimetrische Übereinstimmung der verschieden löslichen Präparate nicht unwesentlich günstiger geworden.

Berichtigungen.

Bd. **454**, S. 77, Anm. 1, Zeile 3 von oben lies statt $O_2PO(2)C_6H_4(1)COC$: $O_2PO(2)C_6H_4(1)COCl$.

„ „ , S. 103, Zeile 4 von oben lies statt 0,1378 g, 0,2294 g CO_2: 0,1378 g Subst.: 0,2294 g CO_2.

„ „ , S. 118, zwischen die Zeilen 14 und 15 von oben ist einzuschieben:

0,1310 g Subst.: 0,0432 g $Mg_2P_2O_7$

$C_{18}H_{13}O_5P$ Ber. P 9,1 Gef. P 9,2.

„ „ , S. 118, Zeile 15 von oben lies statt Phenyl-o-phenylen-orthophosphat: Phenyl-di-o-phenylen-orthophosphat.

„ **455**, S. 276, Zeile 4 von unten B. **36**, 3745 (1903) statt B. **36**, 3738 (1903).

„ „ , S. 288, Zeile 1 von unten [4]) Soc. **117**, 773 (1920) statt ... 770 (1921).

„ „ , S. 289, Zeile 1 von oben *24* g statt 48 g.

„ „ , S. 289, Zeile 1 von unten B. **42**, 2953 (1909) statt B. **42**, 2932 (1909).

(Geschlossen den 30. August 1927.)

Digitized by Google